

LES PHÉNOMÈNES D'HYPERSENSIBILITÉ CHEZ LES CARNIVORES

THÈSE

présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD de LYON
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 21 Avril 1978

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par Michel WISPELAERE

né le 31 Mars 1953 à ROSENDAËL (NORD)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0009

LES PHÉNOMÈNES D'HYPERSENSIBILITÉ CHEZ LES CARNIVORES

THÈSE

présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD de LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 21 Avril 1978

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par Michel WISPELAERE

né le 31 Mars 1953 à ROSENDAËL (NORD)





PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE LYON

- DIRECTEUR..... Monsieur le Professeur FROGET
- DIRECTEURS HONORAIRES..... Messieurs les Professeurs TAPERNOUX, FLORIO

PROFESSEURS

- 1° - Pharmacie et Toxicologie..... M. LORGUE
- 2° - Anatomie descriptive - Extérieur - Anatomie appliquée..... M. BARONE
- 3° - Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie..... M. BOST
- 4° - Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique..... M. TISSEUR
- 5° - Hygiène et Industrie des Aliments d'Origine Animale..... M. FLACHAT
- 6° - Parasitologie et Maladies Parasitaires..... M. EUZEBY
- 7° - Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire..... M. FONTAINE
- 8° - Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour..... M. COTTEREAU
- 9° - Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale..... M. COULON
- 10° - Obstétrique - Pathologie de la reproduction..... M. BERTRAND
- 11° - Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie..... M. OUDAR
- 12° - Ethnologie - Zootechnie - Economie Rurale..... M. FROGET
- 13° - Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation..... M. WOLTER
- 14° - Physique et Chimie biologiques et médicales.....
- 15° - Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire..... M. JOUBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. CHANTEGRELET, DELATOUR, DESCHANEL, JEAN-BLAIN, LAPRAS, LE NIHOUANEN.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. BOIVIN, GASTELLU, MOUTHON.

MAITRES-ASSISTANTS AGREGES

M. PRAVE.

MAITRES-ASSISTANTS

Mme CHAUVE, MM. FRANCK, FAU, GARNIER, GEVREY, GOUY, KECK, LABE, Mlle LAVAL, M. LEGEAY, Mme RACHAIL, M. RICHARD.

ASSISTANTS

MM. BELLI, BEZEAUD, CHEVRIER, Mlle COURSAT, MM. DEGUELLE, DEMONT, DESCOTES, EUZEBY, Mlle FLEURY, GENIN,
MOREAU, NEYRET, PERROTIN, Mme SIMONET, M. SOTTIAUX.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président	: M. le Professeur BERTOYE de la Faculté de Médecine.
Premier assesseur	: M. le Professeur OUDAR de l'Ecole Nationale Vétérinaire.
Deuxième assesseur	: M. le Professeur LAPRAS de l'Ecole Nationale Vétérinaire.

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de LYON et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

qu'ils voient en ce travail l'aboutissement
de leurs sacrifices et de leur confiance,
ainsi que l'expression de toute mon
affection et de ma reconnaissance.

A MARIE-JEANNE

en signe de notre Amour

A MA GRAND-MERE

A CATHERINE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE PROMOTION

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

de la Faculté de Médecine de Lyon

qui nous a fait le grand honneur de
présider le Jury de notre Thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OUDAR

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

qui nous a guidé dans le choix et
l'élaboration de ce travail avec une
bienveillante et amicale attention.

Pour l'enseignement qu'il nous a
prodigué au cours de nos Etudes.

Avec toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPRAS

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

pour l'honneur qu'il nous a fait en
acceptant d'être membre du Jury de
notre Thèse.

Sincères remerciements.

A MONSIEUR YVES RICHARD

qui fut toujours disponible pour nous
conseiller et nous encourager lors
de la réalisation de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

LES PHENOMENES D'HYPERSENSIBILITE

CHEZ LES

CARNIVORES DOMESTIQUES

INTRODUCTION

La connaissance des états d'hypersensibilité chez les animaux est récente et encore fragmentaire. Ses progrès suivent étroitement ceux de l'immunopathologie humaine, par étude analogique, et tendent à montrer que les animaux sont aussi aptes que l'homme à présenter des réactions immunologiques défavorables.

Si les syndrômes pour lesquels un mécanisme immunopathologique a été invoqué chez les animaux sont moins finement analysés que chez l'homme, leur liste est cependant fort longue. De nombreux praticiens reconnaissent la part importante des syndrômes allergiques dans la pratique vétérinaire courante.

Dans ce travail, purement bibliographique, nous avons voulu rassembler les connaissances actuelles concernant les états d'hypersensibilité les plus souvent rencontrés chez nos Carnivores domestiques.

Notre étude comportera quatre parties : dans une première partie nous rappellerons les aspects théoriques de l'hypersensibilité ; une seconde partie traitera beaucoup plus longuement, et successivement, des quatre types d'hypersensibilité puis de l'auto-immunité chez les Carnivores domestiques, dans leurs aspects cliniques et pathogéniques. A la lumière de ces données, le diagnostic et le traitement des états allergiques feront l'objet, respectivement, des troisième et quatrième parties de notre thèse.

P R E M I E R E P A R T I E

ETUDE THEORIQUE

C H A P I T R E I

DEFINITIONS

I - ALLERGIE

VON PIRQUET créa en 1906 le terme d'allergie (éthymologiquement "autre façon de réagir"), pour décrire l'état d'un sujet qui, mis en contact préalable avec une substance, développe ultérieurement vis à vis de celle-ci une sensibilité accrue.

Ce terme englobait à la fois l'immunité et les états d'hypersensibilité. Actuellement on utilise indifféremment les concepts d'allergie ou d'hypersensibilité spécifique pour désigner une réponse immunitaire accrue et nocive à l'égard d'une substance particulière, par rapport à un sujet considéré comme normal.

II - ALLERGENE

On appelle allergène, toute substance susceptible de déterminer une hypersensibilité spécifique chez un individu.

III - HAPTENE

On entend par haptène un antigène incomplet, de faible poids moléculaire, capable de se combiner avec les anticorps spécifiques, mais non d'induire leur formation.

L'haptène ne peut provoquer la synthèse d'anticorps allergiques qu'après union à une protéine.

C H A P I T R E I I

LES DIFFERENTS TYPES D'HYPERSENSIBILITE

Les phénomènes d'hypersensibilité spécifique comprennent des manifestations pathologiques de délai d'apparition variable après le contact avec l'allergène. Ainsi parle t-on :

- d'hypersensibilité de type immédiat lorsque ce délai est de quelques minutes.
- d'hypersensibilité de type retardé lorsqu'il se compte en heures.

I - HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

La première observation de ce type d'hypersensibilité a été faite fortuitement par PORTIER et RICHET en 1902.

Ceux-ci, inspirés de la notion d'immunité de JENNER et PASTEUR, ont cherché à conférer au chien une protection contre les effets pathogènes des actinies par injections intraveineuses répétées d'extraits aqueux de ces anémones.

La deuxième injection, effectuée trois semaines après la première devait déclencher un choc violent et mortel.

Ethymologiquement, le terme d'anaphylaxie donné à ce phénomène désigne bien une réaction contraire à la protection.

Nous verrons plus loin que l'hypersensibilité immédiate englobe un état réactionnel, appelé atopie, à la fois plus fréquent et moins grave dans ses manifestations générales, que le choc anaphylactique, tant en Médecine humaine qu'en Pathologie vétérinaire, et faisant intervenir un facteur héréditaire.

On adjoint à l'hypersensibilité immédiate la réaction d'ARTHUS ou hypersensibilité de type semi-retardé.

II - HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Le modèle en a été donné par KOCH en 1851 : l'introduction dans la peau d'un cobaye de bacilles tuberculeux produit au point d'inoculation un chancre qui persiste jusqu'à la mort de l'animal. Ce dernier succombe aux lésions viscérales de dissémination bacillaire.

Par contre, si on introduit chez le même animal, quarante jours après primo-inoculation, des bacilles tuberculeux par voie intradermique, il se produit après quarante-huit heures une réaction typique, caractérisée par une lésion congestive, infiltrée, aboutissant à un escarre qui cicatrise en quinze jours. De plus, l'essaimage des bacilles ne se produit pas.

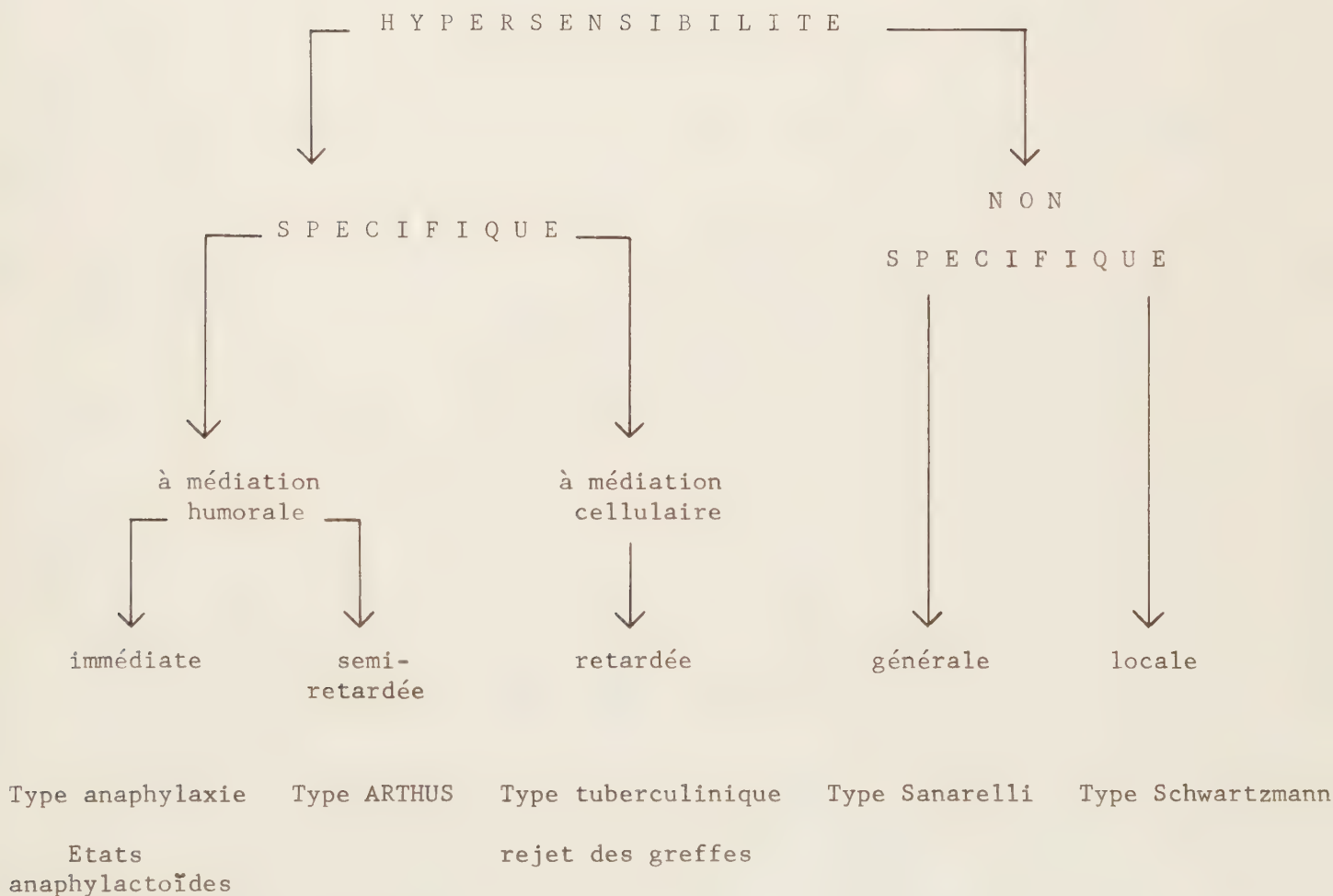
Cette réaction à la réinoculation est bien d'hypersensibilité et non de réinfection puisque la réaction locale apparaît plus rapidement que chez un animal témoin. Elle traduit également une augmentation de résistance au bacille tuberculeux.

L'hypersensibilité se manifeste de la même façon par utilisation de bacilles tués ou d'extraits de bactéries au lieu de germes vivants, à la deuxième injection ; de plus elle est spécifique car elle ne peut être déclenchée que par les protéines du bacille de KOCH.

III - CARACTERES DIFFERENTIELS DES ETATS D'HYPERSENSIBILITE

Ils reposent essentiellement sur les délais d'éclosion des symptômes et sur les mécanismes et médiateurs mis en jeu.

Dans le tableau n° 1, nous avons rassemblé les caractères différentiels des états d'hypersensibilité spécifiques.



R E T A R D E E

H S

I M M E D I A T E

Nomenclature	Anaphylaxie	ARTHUS	Infectieuse, Tuberculinique	Dermite
Allergènes	Protéines Polyosides Haptènes	Protéines Polyosides	Agents bactériens, viraux, parasitaires	Antigène chimique (haptène) + protéine cutanée
Apparition des symptômes	Immédiate (30 à 60 mn)	Semi-retardée (3 heures)	48-72 h ou plus	24-48 heures
Symptômes	GENERAUX collapsus cardio- vasculaire, choc	LOCAUX Symptômes respi- ratoires, rénaux, intestinaux.	LOCAUX - GENERAUX phénomène de KOCH inflammation fièvre	LOCAUX dermite
Lésions	oedème, sang incoagulable	hémorragie nécrose	inflammation avec infiltrats de cellules mononuclées.	
Mécanisme	Anticorps cyto- philes, circulants Ig E - Ig G ₁	Anticorps précipitants Ig G	L Y M P H O C Y T E S	
H U M O R A L				
Médiateurs	Histamine, sérotonine, héparine, bradykinine, SRS - A	Complément	C E L L U L A I R E l y m p h o k i n e s	

C H A P I T R E I I I

LES MECANISMES DES ETATS D ' HYPERSENSIBILITE

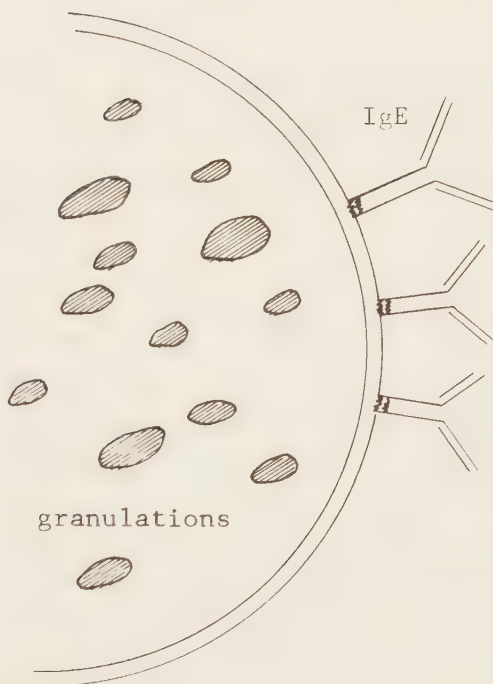
GELL et COOMBS ont proposé une classification en quatre types de réactions, basée sur les mécanismes immunologiques :

- Réactions à médiation humorale :
 - + Réaction de type 1 ou réaction anaphylactique ou atopique.
 - + Réaction de type 2 ou réaction cytotoxique et cytolytique.
 - + Réaction de type 3 ou réaction de type Arthus ou allergie à précipitines.
- Réaction à médiation cellulaire :
 - + Réaction de type 4 ou réaction de type tuberculinique ou retardée.

I - REACTION DE TYPE 1

A - MECANISME GENERAL

Des anticorps spécifiques et circulants (humoraux), de type IgG_1 ou IgE (réagines), sensibilisent les tissus par fixation sur les cellules et après union avec l'antigène, provoquent la libération de médiateurs chimiques par ces cellules.



1 - Les anticorps (IgE) sont fixés sur la membrane des mastocytes.



2 - Les déformations de la membrane induites par la formation du complexe Ag-Ac entraînent la dégranulation des mastocytes et la libération des amines vaso-actives.

L'histamine est stockée en majeure partie dans les mastocytes, liée à une matrice polypeptidique qui fixe aussi l'héparine.

L'action pharmacodynamique de l'histamine se caractérise par :

- * une dilatation des artérioles et une augmentation de la perméabilité capillaire, l'ensemble des effets vasculaires entraînant une hypotension artérielle.
- * une contraction des fibres musculaires lisses, notamment au niveau des bronches et du tractus gastro-intestinal (iléon), amenant dyspnée et troubles digestifs.
- * une accumulation d'éosinophiles.

Chez le chien, le rôle de l'histamine est prédominant au cours du choc anaphylactique. Il serait très faible dans la maladie atopique bien que certains sujets répondent favorablement aux anti-histaminiques (68).

2) - Héparine.

Elle est responsable des phénomènes d'hypocoagulabilité sanguine observés en particulier chez le chien.

3) - Sérotonine.

Elle dérive du tryptophane et existe en grande quantité dans les plaquettes et les cellules argentaffines du tractus gastro-intestinal.

On considère actuellement son rôle comme secondaire, surtout chez l'homme.

Ses effets sont vasculaires, par augmentation de la perméabilité capillaire, et viscéraux, par contraction de la musculature lisse ; il y a augmentation du tonus gastro-intestinal, et bronchoconstriction chez certaines espèces.

B - MODALITES D'ACTION DES IMMUNCOMPLEXES A IgG OU IgE.

La libération des médiateurs sous l'action des immuncomplexes peut se réaliser suivant plusieurs voies :

1) - Action directe des immuncomplexes à IgE fixés sur les mastocytes et les basophiles :

D'une part il y a activation d'une chaîne enzymatique aboutissant à la libération d'histamine par les mastocytes, d'autre part, il y a sécrétion par les polynucléaires basophiles d'un facteur, le P.A.F. (Platelet Activating Factor), qui provoque l'agrégation des plaquettes et la libération d'histamine.

2) - Action indirecte des immuncomplexes à IgE ou IgG

* Sur le système du complément sérique, en particulier l'élément C3, qui est activé par :

- le C3 activateur, sous la dépendance de la properdine.
- la plasmine
- le facteur XII de HAGEMANN.

Cette activation aboutit à la libération de dérivés de type C3a et C5a doués de propriétés :

- histaminolibératrices par dégranulation des mastocytes. C'est pourquoi on les appelle anaphylatoxines.
- chimiotactiques sur les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles.

* Sur les polynucléaires neutrophiles qui libèrent le facteur M.C.F. (Mastocytolytic Factor).

C - NATURE ET PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES MEDiateurs.

1) - Histamine.

Elle provient de la décarboxylation de l'histidine sous l'influence de l'histidine-décarboxylase qui se trouve essentiellement dans les mastocytes.

4) - Le rôle de l'histamine dans la réaction d'hypersensibilité (55-56).

Le sérum est pas présent dans les mastocytes à l'arrêt de la libération de l'histamine, et il semble que sa synthèse se déroule après la dégranulation. La 5H-H est donc sécrétée tardivement. En outre ses effets sont prolongés.

Un rôle serait prépondérant dans la constriction prolongée des vaisseaux observée lors des crises d'asthme chez l'homme.

5) - Conclusion.

Elles entraînent une lente contraction des muscles lisses des bronchioles, de l'intestin et de l'utérus, une dilatation des vaisseaux sanguins à l'hypertension.

Elles sont également responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et dotées de propriétés chimiotactiques vis à vis des polymoléculaires.

6) - Les enzymes protéolytiques.

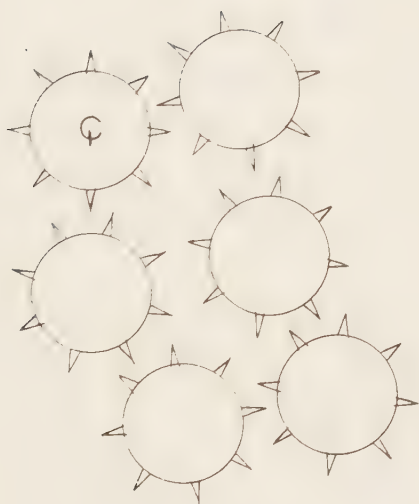
Il a été démontré que ces substances sont sécrétées à l'intérieur des cellules au cours de la réaction antigène-anticorps (57). Elles sont dotées de propriétés pruritogènes et leur action pourrait expliquer le rôle secondaire de l'histamine dans la maladie atopique chez le chien (6).

II - REACTION DE TYPE 2

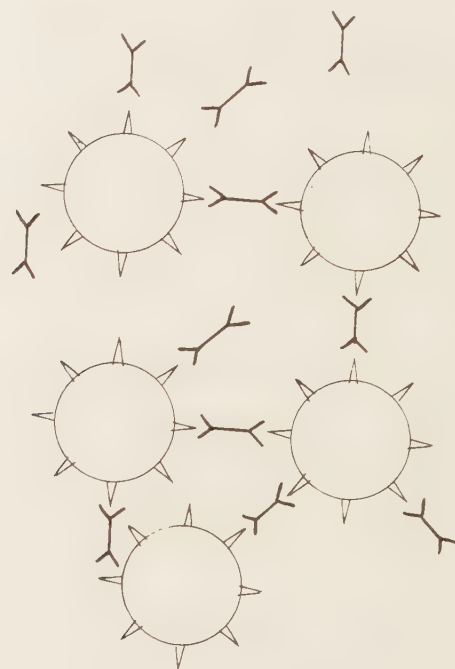
L'haptène se combine en surface avec une protéine constitutive de la cellule (le plus souvent sanguine : globules rouges, globules blancs, plaquettes).

L'anticorps circulant se lie à l'antigène fixé et provoque l'agglutination des cellules porteuses.

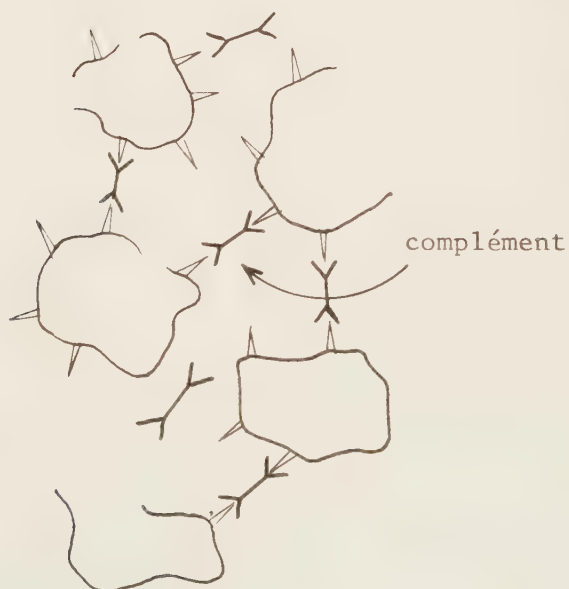
Le complément intervient et entraîne la lyse des cellules.



I



II - Agglutination



III - Lyse

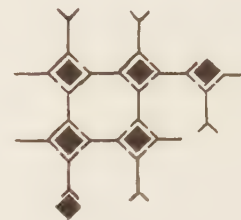
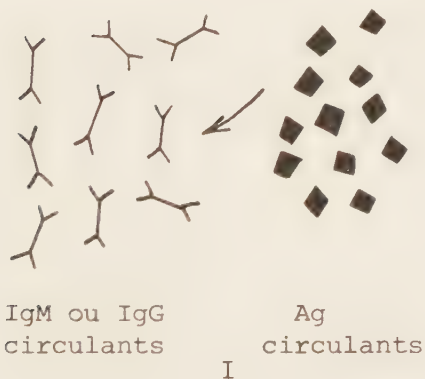
III - REACTION DE TYPE 3

A - MECANISME GENERAL

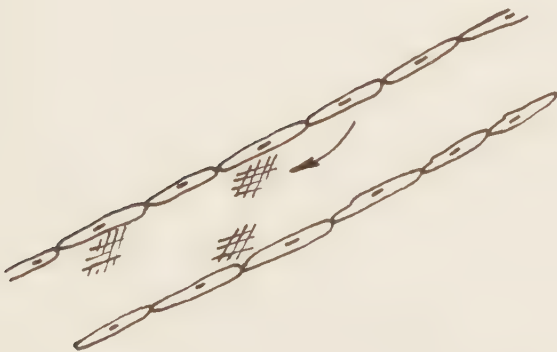
Les antigènes et les anticorps (de type G ou M) forment des complexes circulants, en présence d'un léger excès d'antigène. Ces complexes précipitent sur les endothéliums vasculaires : reins, articulations, vaisseaux sanguins, peau.

Le complément est absorbé et activé ; des substances phlogogènes (enzymes lysosomiaux), et de type anaphylatoxine sont libérées lors de l'activation de C3 en particulier, entraînant une augmentation locale de la perméabilité capillaire, ainsi que des substances chimiotactiques qui attirent localement les leucocytes. La perméabilité capillaire favorise à son tour la séquestration des complexes, réalisant ainsi un processus d'amplification.

Le phénomène inflammatoire est déclenché et se traduit par la trilogie lésionnelle oedème-hémorragie-nécrose.



II - Formation des
complexes circulants.



III - Précipitation des
complexes et activation
du complément.



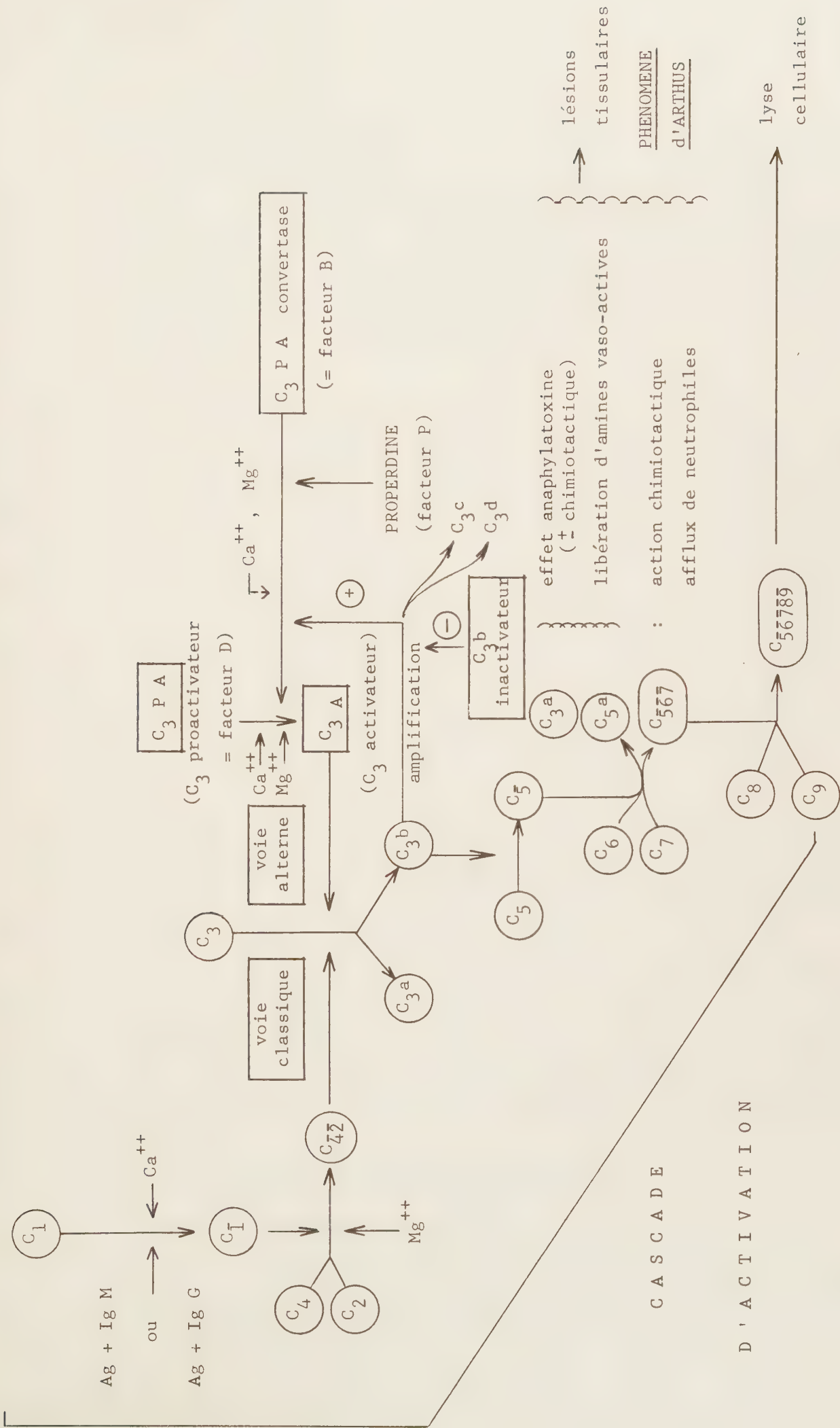
IV - Inflammation.

B - ACTIVATION DU COMPLEMENT

Le complément peut être activé de deux façons (cf. tableau n° 2) :

- par la voie dite "classique" : il y a activation séquentielle de C1, C2, C3, déclenchée par fixation sur le fragment Fc, des IgM ou IgG.

- par la voie dite "alterne", ou de la properdine ; le C3 est activé par le C3 activateur sous la dépendance de la properdine.



IV - REACTIONS DE TYPE 4.

Les grands traits de l'hypersensibilité retardée ont été établis aussi bien dans l'espèce animale que chez l'homme ; dans tous les cas on y retrouve la spécificité, la transmission passive par les cellules lymphoïdes mais non par le sérum, et l'apparition tardive des signes locaux, généraux et focaux.

A - MECANISME

L'antigène entraîne, lors du premier contact, la sensibilisation de lymphocytes T (thymo-dépendants). Lors du second contact avec l'allergène, les lymphocytes sensibilisés, porteurs d'anticorps sessiles indissociables se multiplient, subissent la transformation lymphoblastique, et élaborent les lymphokines, médiateurs de la réaction d'hypersensibilité retardée, au point de contact avec l'allergène.

Ces lymphokines sont responsables des lésions inflammatoires, voire de la nécrose tissulaire.

Le temps de latence de la réaction s'explique par le délai nécessaire à la migration des cellules lymphoïdes sensibilisées (20)(24).

La réaction locale se caractérise par l'apparition d'une papule érythémateuse et oedémateuse, 24 à 48 heures après injection de l'allergène ; une nécrose locale peut s'en suivre. Histologiquement on observe une infiltration périvasculaire de cellules mononuclées.

La réaction générale s'exprime par de la fièvre.

La réaction focale se produit autour des foyers, dans les maladies bactériennes chroniques comme la tuberculose, la morve, la brucellose, mais absente dans les affections virales. Elle s'explique par la présence constante de l'allergène au niveau des foyers d'infection. Histologiquement, l'aspect est le même qu'au site de réaction locale.

B - NATURE ET PROPRIETES DES LYMPHOKINES

1) - Le facteur de transfert (T.F. ou Tranfert Factor).

LAWRENCE a démontré en 1955 le transfert passif de l'hypersensibilité retardée non seulement par administration de cellules

lymphoïdes viables provenant de donneurs sensibilisés, mais également par celle d'extraits leucocytaires. Il a donné le nom de "facteur de transfert" à cet extrait.

Immunologiquement, cette substance n'est ni un anticorps cytophile, ni un acide nucléique, ni un antigène, mais son action est hautement spécifique. Le T.F. est capable d'induire *in vitro*, la transformation lymphoblastique des lymphocytes au contact de l'antigène sensibilisant. La possibilité d'un transfert en série par le T.F. d'un état d'hypersensibilité retardée vis à vis d'un antigène sensibilisant est également une propriété fondamentale de ce médiateur ; cette propriété suggère la nature auto-répliquable du T.F., en le faisant apparaître par son mécanisme d'action, à défaut de sa structure chimique, à un acide nucléique.

Le T.F. aurait une composition polypeptidique ou polynucléotidique ; il est dialysable, de P.M. inférieur à 10.000.

Son action est rapide et prolongée.

2) - Le facteur inhibant la migration des macrophages (M.I.F. ou Migration Inhibitory Factor).

Ce médiateur a la propriété d'immobiliser les macrophages au point d'injection ou de contact de l'allergène. BLOOM et JIMENEZ ont établi la corrélation entre la production de ce facteur et l'existence d'un état d'hypersensibilité retardée (20).

La part prise par le M.I.F. dans le déterminisme des lésions histologiques reste à déterminer. On a pu cependant mettre en évidence une relation entre le M.I.F. et le T.F. ; la présence du T.F. en plus de celle de l'antigène est indispensable pour la production *in vitro* du M.I.F. par les lymphocytes d'un sujet non sensibilisé (20).

La nature physico-chimique du M.I.F. est encore incertaine ; il s'agirait d'une glycoprotéine de P.M. voisin de 40.000.

3) - Le facteur de transformation lymphocytaire (L.T.F. ou Lymphocyte Transforming Factor).

Cette substance, produite par les lymphocytes sensibilisés

en présence de l'antigène spécifique, a la propriété de provoquer une transformation et une prolifération clonale de lymphocytes non sensibilisés.

Elle diffère du T.F. par son caractère non dialysable et du M.I.F. par sa thermolabilité à 56°C.

La libération du L.T.F. est parallèle et proportionnelle à celle du M.I.F., en présence de l'antigène sensibilisant.

4) - La Lymphotoxine.

Ce médiateur n'est pas spécifique d'un mécanisme immunologique. Sa libération peut être induite non seulement par l'antigène spécifique, mais aussi par des substances non spécifiques (phytohéماغlutinine chez l'homme), ou par des produits de culture cellulaire.

Dans l'hypersensibilité retardée, on admet que la libération de ces médiateurs se ferait après combinaison de l'antigène spécifique avec l'anticorps spécifique lié à la membrane du lymphocyte sensibilisé;

La Lymphotoxine serait de nature protéique, avec un P.M. situé entre 80.000 et 150.000 ; elle est immunogénique.

Le mécanisme de la cytolyse produite par la lymphotoxine in vitro fait appel à une destruction cellulaire aspécifique. Il y a une dégradation plus ou moins rapide de la membrane des cellules cibles, en fonction de la nature de ces cellules et de la concentration en lymphotoxine. Les cellules épithéliales, les fibroblastes, les cellules des parenchymes hépatique et rénal sont les plus sensibles.

5) - Autres médiateurs impliqués.

Ce sont :

- le facteur chimiotactique attirant les macrophages.
- le facteur inhibant la synthèse de l'ADN, (I.D.N.).
- l'interféron.
- les pyrogènes endogènes.

En fait, beaucoup de points restent obscurs dans la connaissance des médiateurs humoraux de l'immunité retardée, en ce qui concerne leur identification, leurs rapports entre eux, leur rôle respectif dans les réactions d'hypersensibilité retardée in vivo.

Il est d'ores et déjà possible d'opposer une substance informatrice spécifique comme le T.F. à des substances effectrices non spécifiques produites par des cellules électivement stimulées mais agissant sur des cellules cible sans distinction de leur information immunologique. Dans ce deuxième groupe se classent le M.I.F., le T.F. et la lymphotoxine, effecteurs non spécifiques de l'immunité cellulaire.

V - AFFECTIONS INTERESSEES

Nous avons rassemblé les principales affections concernées par des mécanismes immunologiques dans le tableau n° 3, en tenant de compte de la classification de GELL et COOMBS.

T Y P E I	T Y P E II	T Y P E III	T Y P E IV
Choc anaphylactique Manifestations systémiques par sensibilisation médicamenteuse : - pénicilline - vitamine B 12 - quinine Etats atopiques : - asthme - rhume des foins - dermites eczémateuses - Oedème de Quincke Allergie d'origine alimentaire	Syndrômes hématologiques : - accidents transfusionnels - érythroblastose foetale - cytopénies médicamenteuses - maladie des agglutinines froides	Maladie sérique Maladie des immun-complexes circulants (glomérulo-néphrite) Chez l'homme, certaines bronchopneumopathies : - Poumon de fermier - Syndrome de Loeffler - Maladie des éleveurs d'oiseaux	Dermites de contact Allergie infectieuse : - d'origine virale : myxomatose, clavelée, vaccine, oreillons, rougeole. - d'origine bactérienne : morve, tuberculose, tularémie, mycoplasmoses, germes saprophytes et pathogènes. Allergie parasitaire : - arthropodes - mycosique (Candida, Histoplasma) Rejet des homogreffes.
		M A L A D I E S A U T O - I M M U N E S	

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE
DES ETATS D'HYPERSENSIBILITE
CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

C H A P I T R E I

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

DEFINITION

L'hypersensibilité immédiate, ou anaphylaxie, est une réaction immunitaire spécifique qui, après sensibilisation d'un individu par un allergène et production d'anticorps IgE, se traduit lors d'un deuxième contact déchainant, soit par un choc anaphylactique, soit par un état anaphylactoïde.

Nous envisagerons successivement la définition des caractères des réagines des Carnivores, puis nous présenterons les aspects cliniques de ces états.

S O U S - C H A P I T R E I

LES IMMUNOGLOBULINES " E "

I - C A R A C T E R I S A T I O N

L'hétérogénéité des anticorps anaphylactiques a été montrée dans diverses espèces : homme, cobaye, souris, rat, mouton.

Chez le chien, le lapin, le singe et les bovins, les seuls anticorps anaphylactiques connus sont de type E (64).

L'analyse comparative des anticorps réagins dans les espèces canine et humaine a révélé que les deux immunoglobulines possédaient la même mobilité électrophorétique, le même coefficient de sédimentation, et qu'elles étaient toutes deux sensibles à la chaleur, à la réduction, et à l'alkylation (64).

Par la suite, des études comparatives concernant les réagins des trois espèces : homme, singe et chien, ont confirmé l'existence de similitudes physico-chimiques et biologiques entre les anticorps de ces espèces.(109)(119).

Ainsi la réagine canine a-t-elle été rangée dans la classe des immunoglobulines E, puisque analogue à l'immunoglobuline E humaine, dont les propriétés physico-chimiques et biologiques sont bien connues.

II - PROPRIETES BIOLOGIQUES =====

Les anticorps réagins se caractérisent par deux propriétés biologiques fondamentales :

- non fixation du complément, à l'inverse des immunoglobulines G.
- fixation aux tissus homologues (c.a.d. au sein de la même espèce), par la portion Fc de la molécule d'IgE, ce qui les fait aussi appeler anticorps homocytotropes.

D'autres propriétés caractérisent encore les IgE, en les opposant aux IgG, en particulier le non franchissement de la barrière placentaire.

III - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES =====

Les immunoglobulines E sont thermolabiles à 56°C et sont sensibles aux agents réducteurs et alkylants. Elles ont une constante de sédimentation de 8S.

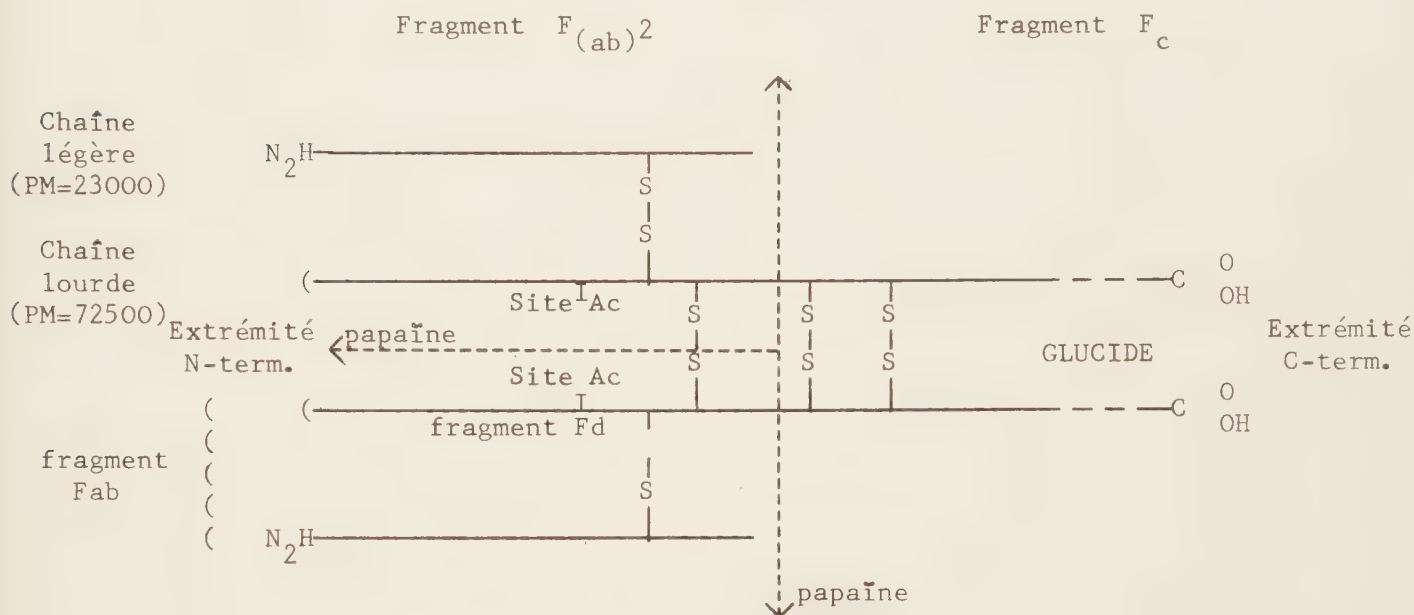
Grâce à des procédés de mesure récents, on a pu mesurer les très faibles concentrations sériques d'IgE rencontrées chez les sujets normaux et chez les atopiques. Chez l'homme, la concentration normale serait de l'ordre de 3 ng/ml (139), mais chez le chien elle aurait une valeur beaucoup plus élevée (64).

IV - STRUCTURE =====

Les IgE sont des glycoprotéines, et comme les autres immunoglobulines elles possèdent un nombre pair de chaînes polypeptidiques identiques. Elles sont constituées de deux chaînes légères de type

kappa ou lambda, et de deux chaînes lourdes spécifiques appelées epsilon, reliées entre elles par un pont disulfure.

La fraction F_c de l'IgE porte le site de fixation aux tissus, tandis que la fraction F_{ab} est responsable de la spécificité antigénique de l'Ig. (cf. schéma).



Structure d'une molécule d'immunoglobuline E.

V - SITES DE SYNTHÈSE

La détermination des sites de synthèse a été facilitée par l'emploi de sérums spécifiques anti-IgE dans la technique d'immunofluorescence.

L'étude de TADA et ISCHIZAKA en 1970 chez l'homme et le singe (64) a montré que ces sites se localisent dans le système lymphoïde, en particulier au niveau des tractus gastro-intestinal (cryptes de Lieberkühn) et respiratoire, et des ganglions régionaux (bronchiques et péritonéaux). Environ 3% des plasmocytes élaboreraient des IgE.

Chez le chien, cette distribution n'a pas encore été étudiée, mais il est probable qu'elle puisse être semblable à celle de l'homme et du singe, si l'on tient compte des similitudes existant entre les manifestations atopiques de l'homme et du chien.

S O U S - C H A P I T R E I I

LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

I - CLINIQUE

Le tableau symptomatique du choc anaphylactique varie selon les espèces, mais il y a toujours une similitude entre celui-ci et l'intoxication histaminique.

En fait, le choc anaphylactique n'est que très rarement rencontré en clinique. Il a cependant été particulièrement étudié chez le chien, animal d'expérience historique, pour son intérêt en pathologie comparée.

Chez le chien, le choc anaphylactique est caractérisé par des phénomènes cardio-vasculaires aigus, par diminution du retour veineux au coeur droit (70). On observe une prostration profonde, des muqueuses pâles, des tremblements et des pertes d'équilibre (29).

Il a été montré que cette diminution du retour veineux est due à la séquestration d'une grande partie de la masse sanguine dans le système porte du foie, par constriction des fibres musculaires d'un sphincter propre à l'espèce canine, au niveau des veines sus-hépatiques, sous l'effet des substances vaso-actives libérées en particulier dans le foie au cours de la réaction anaphylactique. Ainsi, 60% de la masse

sanguine totale peut être retenue.

Cette congestion hépatique est tout à fait caractéristique du choc anaphylactique chez le chien. Il en résulte une chute de pression artérielle et un collapsus vasculaire rapides.

Le collapsus vasculaire est encore aggravé par l'augmentation de perméabilité capillaire qui entraîne aussi hémococoncentration et hyperviscosité.

D'autres modifications sanguines interviennent, notamment l'hypocoagulabilité sous l'action de l'héparine. Celle-ci est à l'origine du caractère souvent sanguinolent d'une diarrhée elle-même conséquence de contractions violentes de l'intestin grêle (29). La diarrhée s'accompagne également de vomissements.

A ce tableau clinique peuvent s'ajouter des symptômes respiratoires (toux, dyspnée, éternuements) et parfois des signes cutanés de type urticarien.

Le choc anaphylactique peut se manifester à tous les degrés de gravité, depuis une allure foudroyante jusqu'au choc bénin rétro-cédant en quelques heures. Dans les formes bénignes n'apparaissent que prurit et éternuements.

Chez le chat, beaucoup moins sensible à l'anaphylaxie, on note une bradycardie et une hypothermie accompagnés de spasmes intestinaux et d'une vasoconstriction des vaisseaux des reins (46).

II - ETIOLOGIE

Les allergènes susceptibles d'induire une hypersensibilité de type I peuvent être distingués selon leur nature :

A - ALLERGENES D'ORIGINE IATROGENIQUE

1) - Médicaments proprement dits :

- . antibiotiques : pénicilline, streptomycine (39)(60)(112).
- . sulfamides : P.A.S. (60), sulfapyridine, sulfathiazole (112).
- . phénothiazine et dérivés (112).

- . anesthésiques (60) : thiopental (95).
- . thiarsetamide sodique (27).

2) - Substances d'exploration (112) :

- . produits de contraste iodés utilisés en radiologie.
- . produits d'exploration hépato-rénale.

3) - Allergènes utilisés pour le dépistage intradermique (60).

4) - Vaccins (112).

MILLER a pu observer la mort d'un chien de 4 ans, survenant moins de 30 mn après l'injection d'un vaccin antirabique produit sur oeuf embryonné.

BAER et Coll. ont établi une statistique portant sur 500.000 chiens vaccinés avec ce même virus et avancent la survenue de neuf chocs anaphylactiques.

5) - Sérums (112).

Les sérums hétérologues et parfois les sérums homologues (par existence d'antigènes allotypiques de groupe d'individus ou par modification des globulines lors de la purification et du traitement du sérum immun) sont susceptibles d'entraîner des chocs sériques de type anaphylactique lors d'injection seconde, ou une maladie sérique d'emblée quelques jours après la primoinjection.

Il faut noter que ces réactions sont peu observées en clinique canine ; JOUBERT rattache cette rareté à l'existence d'un sérum homologue anti-Carré et à l'utilisation restreinte de la sérothérapie hétérologue antitétanique dans une espèce peu sensible au tétanos.

B - ALLERGENES PARASITAIRES

1) - Echinococcose (49)(138).

La sensibilisation peut s'effectuer après diffusion du liquide kystique lors d'une ponction exploratrice, d'une intervention chirurgicale ou d'une rupture spontanée.

Une nouvelle intervention ou une seconde rupture entraînent alors rapidement la réaction anaphylactique.

2) - Ascaridose (49)(74)(141).

Les ascaris ont, par leurs migrations, un rôle naturellement sensibilisant. Un contact déchainant se réalise :

- lors de lyse importante des parasites morts après vermifugation. La réaction peut prendre une allure toxémique, et l'on parle parfois de toxicité ascaridienne (52). En fait, la distinction entre le phénomène toxique et le phénomène immunologique est difficile à faire cliniquement.
- expérimentalement à l'aide d'extraits purifiés d'ascaris :
 - . leur administration par voie respiratoire (aérosols) n'entraîne que des manifestations respiratoires, asthmatiformes (6).
 - . leur administration par voie intraveineuse amène l'apparition d'un choc systémique (22).

Dans les deux cas, les signes cutanés sont inconstants.

3) - Angiostrongylose (49).

Comme pour l'infestation ascaridienne, le choc peut se déclencher après administration d'un anthelminthique et destruction massive des parasites.

C - ALLERGENES D'ORIGINE VENIMEUSE (60),

à la suite de piqûres de guêpes, d'abeilles ou de punaises.

D - ALLERGENES BACTERIENS

ROSENAU et ANDERSON ont été les premiers à démontrer le pouvoir anaphylactisant des bactéries, chez le cobaye ; par la suite, toutes les analogies avec l'anaphylaxie non bactérienne ont été établies ; transfert passif, sensibilité utérine et cutanée, spécificité de l'haptène, désensibilisation spécifique.

Il faut mentionner le pouvoir anaphylactisant de certains germes non pathogènes tels que *Escherichia Coli* (commensal), *Bacillus subtilis* (saprophyte), et des levures.

L'allergène responsable provient dans certains cas du micro-organisme lui-même (polysaccharides du bacille de Friedland), dans d'autres il serait de nature toxinique (toxine diphtérique chez l'homme).

ÉTATS ANAPHYLACTOÏDES III

ÉTATS ANAPHYLACTOÏDES

I - DÉFINITION.

On désigne en fait par "états anaphylactoïdes", des phénomènes d'anaphylaxie atténuée.

Ces états, liés à la présence d'un anticorps spécifique circulant de type IgE ou réagine, reconnaissent une forte tendance héréditaire, et s'expriment très fréquemment comme une hypersensibilité saisonnière aux antigènes de pollens ou d'autres particules inhalées, tant chez l'homme que chez le chien.

COCA a introduit le terme d'atopie en 1921 pour décrire trois entités cliniques de l'homme : l'asthme, le rhume des foins et l'eczéma constitutionnel. Il s'agit d'une maladie du terrain.

Chez le chien, l'atopie revêt une forme presque exclusivement cutanée, bien que la détresse respiratoire ait pu être provoquée expérimentalement (61)(78).

II - PATHOGENIE

Il semble que l'individu atopique diffère essentiellement de l'individu normal par la capacité à produire des IgE en grande quantité.

ROCKEY et SCHWARTZMAN ont démontré que chez le chien, les IgE sont responsables de la maladie atopique, de la même manière que chez l'homme.(119).

L'aptitude des tissus à fixer les IgE est un aspect important du rôle de cet anticorps dans la pathogénie de la maladie atopique. Il est possible que les manifestations cliniques différentes de l'atopie chez l'homme et chez le chien soient dues à une localisation différente des sites de fixation des IgE.(68).

Le mécanisme par lequel la réaction antigène-anticorps entraîne le prurit est encore mal connu. ARTHUR et SHELLEY (6) ont montré les propriétés pruritogènes d'enzymes protéolytiques qui peuvent être libérées lors de la réaction antigène-anticorps, en particulier lors d'infections bactériennes ou mycosiques. Ce mécanisme reste encore à prouver dans le cadre de la maladie atopique, mais l'inefficacité fréquente des antihistaminiques plaide en sa faveur.

III - CLINIQUE : LA DERMITE ATOPIQUE (8)(33)(68)

Selon l'agent responsable, la dermite atopique revêt une allure aiguë ou chronique, sporadique, périodique ou persistante, localisée ou généralisée.

Les signes cutanés se caractérisent par des manifestations éruptives oedémateuses et érythémateuses, localisées aux extrémités des pattes, à l'abdomen, à la face, aux oreilles (pavillon et conduit auditif), à la région périnéale.

Le symptôme cardinal est le prurit. Parfois il est très discret et on relève seulement un léger érythème.

Même lors d'atteinte généralisée, la mort ne survient que très rarement.

L'animal se gratte intensément les yeux, le museau, les flancs, il se mordille et se lèche les pattes, se secoue fréquemment la tête.

Les sujets à poil blanc prennent une couleur rosée caractéristique aux endroits de léchage.

L'hyperhydrose existe dans quelques cas.

La majorité des chiens atteints ont de un à trois ans et on observe presque toujours un retour saisonnier de l'expression clinique, mais un même sujet peut se sensibiliser d'année en année à de nouveaux allergènes, saisonniers ou non, et alors l'affection prend une allure continue.

L'évolution de la maladie est chronique et l'on voit apparaître secondairement des modifications des troubles dermatologiques à la suite d'autotraumatismes résultant de l'intensité du prurit.

Il n'est pas rare de voir ces signes cutanés s'accompagner de conjonctivite, de blépharite et même d'otites aiguës ou chroniques (33), et plus souvent de rhinite, avec éternuements fréquents.

L'asthme du chat, rencontré essentiellement chez le siamois, a été décrit par MILLER et PECKENPAUGH (112).

IV - LESIONS

A - LESIONS MACROSCOPIQUES.

Elles sont le résultat de l'action des amines vaso-actives (oedème et érythème plus ou moins étendus), et secondairement du prurit : lésions de grattage avec présence de pellicules blanches et de croûtes brunâtres.

B - LESIONS MICROSCOPIQUES.

L'aspect histopathologique est variable selon le stade évolutif de l'affection. Il y a toujours dilatation capillaire et infiltration inflammatoire du derme.

La parakératose et l'acanthose s'y ajoutent dans les cas

chroniques mais aucune de ces lésions n'est pathognomonique et ne peut donc suffire pour l'établissement d'un diagnostic.

V - ETIOLOGIE

A - FACTEURS INTRINSEQUES

1) - Espèce

On estime à 10% environ le pourcentage d'atopiques chez l'homme.

CHAMBERLAIN évalue ce chiffre à 15% pour l'espèce canine.(33).

HALLIWELL et SCHWARTZMAN, sur une population de plus de 1800 chiens vus pour des affections dermatologiques, observent une incidence de 3,31%.(68).

2) - Race

La plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître une prédisposition raciale (68)(102).

Le Fox à poil dur, le West Highland Terrier, le Dalmatien et le Beagle sont les plus fréquemment touchés.

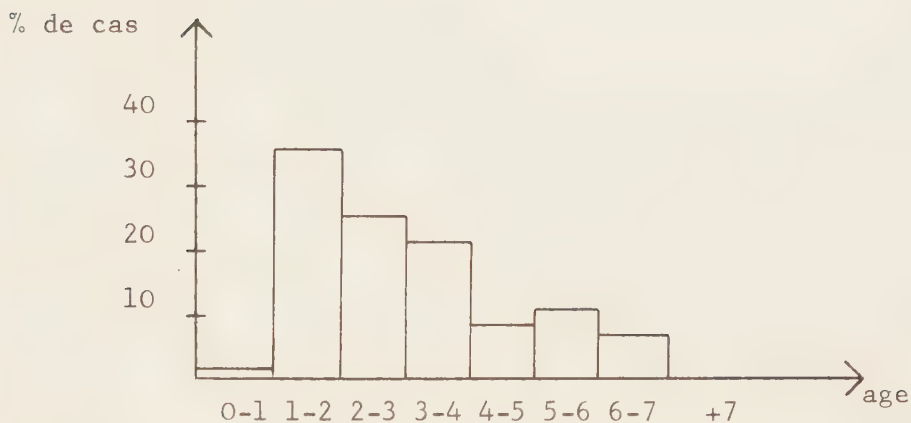
Le Berger Allemand semble très peu affecté et aucun cas n'est signalé chez le Teckel ni chez le Cocker Spaniel.(68).

3) - Age

Dans 60% des cas, l'atopie atteint des animaux âgés de un à trois ans. L'incidence diminue ensuite avec l'âge. Elle est pratiquement nulle avant un an et après sept ans, comme le montre l'étude de HALLIWELL et SCHWARTZMAN, effectuée sur un lot de 60 animaux atopiques, dans la courbe n° 1.

4) - Sexe

La maladie semble toucher davantage les femelles, avec une préférence pour les chiennes castrées.



Courbe n° 1 - Age aux premiers signes cliniques.(68).

5) - Hérédité

Si le caractère héréditaire de la maladie atopique est bien établi, le déterminisme génétique n'est pas encore connu.

Les individus atopiques ont d'une part un organe cible sensible (par exemple peau ou muqueuse), d'autre part une aptitude particulière à former les "skin sensitizing antibodies".

Les individus normaux peuvent dans certaines conditions fabriquer ces anticorps, mais ils ne montrent pas de signes cliniques d'atopie.

Le caractère héréditaire de l'atopie ne résulte pas d'un passage d'anticorps de la mère à la portée car les IgE ne franchissent pas la barrière placentaire. D'ailleurs les petits sont souvent sensibles à des allergènes différents de ceux auxquels réagissent les parents.

Une étude de SCHWARTZMAN et Coll. a montré que si le père et la mère sont tous deux atopiques, toute leur descendance le sera. Par contre, si seul l'un des géniteurs est allergique, le pourcentage de rejetons atopiques est variable.

6) - Facteurs émotionnels

Bien que ces facteurs ne soient pas la cause primitive de la dermite atopique, ils jouent souvent un rôle secondaire important en exacerbant un état allergique préexistant.(33).

Ceci n'a rien de surprenant lorsque l'on considère par exemple que l'asthme a une incidence beaucoup plus forte chez les enfants soumis à des conditions familiales difficiles, génératrices de stress.

B - FACTEURS EXTRINSEQUES : LES ALLERGENES .

1) - Pneumallergènes

On appelle ainsi les allergènes qui pénètrent par voie respiratoire.

Ils induisent selon leur origine une allergie saisonnière ou une allergie pérenniale.

Les allergènes saisonniers sont d'origine végétale, donc extérieurs aux locaux d'habitation.

Les allergènes permanents ou pérenniaux sont parfois d'origine végétale, mais le plus souvent de provenance domestique, par l'intermédiaire de l'ameublement.

Ceci a pour conséquence une incidence plus grande de l'allergie saisonnière chez les sujets à habitat rural, et de l'allergie à allure pérenniale chez les sujets habitant la ville.

Ces pneumallergènes sont sensiblement les mêmes que ceux qui intéressent l'homme. Nous pouvons les classer brièvement comme suit :

a - Antigènes saisonniers

- . Pollens de graminées : fin du printemps, début de l'été,
en août et septembre lors du regain.
- . Pollens d'arbres : avril et mai.
- . Pollen d'armoise (grande incidence aux Etats Unis, peu en
France), et des Composées en général : septembre et octobre.
- . Insectes (salive) : été surtout.
- . Moisissurés externes (non domestiques).
- . Poussières végétales.

b - Antigènes non saisonniers
.....

- . Poussière domestique
- . Moisissures domestiques
- . Plumes
- . Laine
- . Kapok
- . Autres substances inhérentes à l'ameublement
- . Squames cutanées (chat)
- . Odeurs de cuisine (33)

Le recueil des pollens et l'analyse florale permettent d'établir des calendriers de pollinisation, différents selon les régions géographiques, en fonction du climat et de la flore. Cette enquête épidémiologique constitue un élément non négligeable pour le diagnostic.

En ce qui concerne les moisissures, le nombre des espèces est considérable, mais il existe une similitude remarquable de répartition et de fréquence parmi les espèces allergéniques, dans les différents lieux climatiques et géographiques où ont été effectués simultanément des tests cutanés et des comptes aéromycologiques.(33).

Le développement des moisissures atmosphériques (d'origine externe) tient compte essentiellement de conditions nutritionnelles. La plupart d'entre elles prolifèrent sur les débris végétaux en temps que saprophytes (amas de feuilles mortes, herbe morte), en automne surtout, puis en hiver et au début du printemps à l'occasion de dégels, dans les régions tempérées.

D'autres moisissures ont une incidence saisonnière beaucoup plus marquée ; ainsi les genres *Alternaria* et *Cladosporum*, à la fois très allergisants et les plus nombreux dans les comptes aéromycologiques ont-ils une prédominance estivale, s'insérant entre la période de pollinisation des graminées et celle des composées.(15)(139).

Les moisissures domestiques (*Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Pullularia*) connaissent par contre des incidences pérenniales. De plus elles peuvent être responsables indirectement d'allergie fongique chez l'homme, par ingestion d'aliments qui les contiennent

(fromages, bière, vin, fruits séchés, saumures). Cette dernière éventualité demande à être vérifiée chez le chien.(92).

2) - Trophallergènes

On appelle ainsi les allergènes qui pénètrent par voie digestive.

Parmi les aliments les plus souvent impliqués, nous pouvons citer le jambon, les produits chevalins, le lait, les oeufs, le soja. Il faut cependant considérer que tout aliment est un allergène en puissance chez un sujet atopique.

CHAMBERLAIN décrit le cas d'un chien allergique à la viande de poulet et pour qui la seule inhalation des odeurs de cuisson de cette viande entraînait les mêmes signes cliniques que par ingestion.(33).

Nous étudierons dans un sous-chapitre spécial l'allergie alimentaire, compte tenu de son importance en pathologie des Carnivores domestiques. Cette allergie fait en fait intervenir des phénomènes immédiats et retardés, que nous considérerons ensemble, pour l'expression clinique.

3) - Allergènes parasitaires

Les parasites qui subissent une migration au travers des tissus (Ascaris par exemple) ont un pouvoir allergénique beaucoup plus élevé que les autres.

Les ectoparasites agissent en tant que facteur de complication d'un état atopique, le sujet se sensibilisant ultérieurement à ces parasites.(33)(57).

Le rôle respectif des ectoparasites en pathologie allergologique sera étudié dans un chapitre ultérieur.

4) - Allergènes bactériens

Compte tenu de l'ubiquité des bactéries non pathogènes, de l'exposition constante de la peau et des muqueuses à celles-ci, de la petitesse des quantités d'allergènes susceptibles d'entraîner une réaction, il n'est pas erroné d'associer certains états atopiques à une hypersensibilité microbienne, chez le chien.

RAJKA (117) a étudié le rôle du staphylocoque en tant que cause de dermite atopique chez l'homme. Il a pu montrer, par les tests cutanés réalisés à l'aide d'antigènes staphylococciques, l'existence de réponses immédiate et retardée.

Cet auteur remarque que la réaction immédiate :

- est plus longue à s'installer.
- est la première à disparaître lors de désensibilisation spécifique.
- est prépondérante chez les sujets atopiques.

Il considère en outre qu'elle représente un stade d'hyper-sensibilité plus avancé et élaboré que la réaction retardée.

Il semblerait d'ailleurs que les résultats obtenus par les tests cutanés varient considérablement en fonction du type d'antigène staphylococcique utilisé.

Les pouvoirs antigénique et allergisant de certains germes non pathogènes (E. Coli, B. Subtilis) ont été révélés chez le cobaye. (124).

S O U S C H A P I T R E I V

ALLERGIE ALIMENTAIRE

I - DEFINITION

L'allergie alimentaire se définit chez l'homme comme une hypersensibilité spécifique à certaines substances nutritives, d'allure non saisonnière et sans composante héréditaire notable. Elle englobe des phénomènes d'hypersensibilité digestive, mais aussi respiratoire, cutanée voire systémique (choc anaphylactique).

Chez les Carnivores domestiques, l'hypersensibilité d'origine alimentaire revêt une forme essentiellement cutanée, surtout dans les cas anciens.

Importance :

Actuellement, l'hypersensibilité d'origine alimentaire se situe parmi les causes les moins reconnues d'affections cutanées et entéritiques chez les petits animaux. Ce type d'allergie a pourtant été décrit dès 1922 par PHILLIPS chez le chien.

BACKER pense que beaucoup de praticiens tendent à ne pas considérer suffisamment l'allergie alimentaire dans le diagnostic différentiel des dermites, voire à les dissocier totalement, et à

l'inverse, de rapporter certains désordres entéritiques d'étiologie non allergique à un phénomène d'hypersensibilité.(14).

Une étude de POMEROY (1933), chez des chiens sains ou atteints d'"eczéma" montrait à la fois l'importance de la composante alimentaire dans les affections dermatologiques, et l'insuffisance du test d'intra-dermoréaction dans sa détection.

Incidence :

BACKER estime l'incidence de l'allergie alimentaire à 10% des allergies non saisonnières (13), et à 60% environ des dermites allergiques non saisonnières.(14).

WALTON évalue celle-ci à 1% des affections cutanées rencontrées en clinique, en excluant toutefois les cas d'allergie alimentaire se manifestant par de l'urticaire, de l'angioedème ou une entérite, c'est à dire en ne tenant compte que des cas de dermite chronique.(133).

MORAILLON chiffre l'incidence à 5% des affections cutanées d'origine allergique.(97).

Ces quelques estimations ne sont pas fondamentalement divergentes si l'on tient compte :

- de la nature des affections de référence quant à leurs proportions mutuelles.
- de la fréquente coexistence d'autres facteurs allergiques en plus de la composante alimentaire (atopie notamment).

II - ETIOLOGIE

A - LES ALIMENTS, FACTEUR DECLENCANT.

Il faut tout d'abord remarquer la haute spécificité de la sensibilisation et la rareté des polysensibilisations.(14)(132).

Les aliments les plus souvent incriminés, selon les critères d'intradermoréaction positive en quelques minutes, de déclenchement de la crise dans les heures qui suivent l'ingestion, et de guérison prolongée après suppression de l'aliment responsable sont les viandes de boeuf, de cheval, de porc, cuites ou crues, le mouton cuit, le lait de vache, le lapin, le poulet, les oeufs, les farines de blé et de maïs,

le poisson, les biscuits pour chiens, les conserves humides, les haricots (115)(133)(134), les pommes de terre (112). (cf. tableau n° 4).

Aliments	chien	chat
Boeuf cru	8 + 2	1
Boeuf cuit	4	4
Mouton cuit	6	
Porc cru	2	
Porc cuit	2	
Conserves en boîte	17	1
Lait de vache	20 + 2	
Lapin	1	
Poisson	2	
Oeufs	3	
Farine de blé	11	
Biscuits pour chiens	4	
Maïs	1	
Haricots	1	
Poulet		1
Pénicilline (dans le lait)		1
Alcool		1

Tableau n° 4 - d'après WALTON (133), dans une étude réalisée sur 100 animaux atteints d'allergie alimentaire. Deux chiens étaient sensibles à l'ingestion de boeuf cru et de lait de vache.

Cette sensibilisation croisée (cf. tableau n° 4), s'explique par l'identité chimique existant entre la lactoglobuline et la sérum-globuline de l'espèce animale homologue. Cette identité n'existe pas entre la lactalbumine, spécifique de chaque espèce, et la sérumalbumine du même animal.(21).

WALTON (133) décrit le cas d'un chat sensibilisé indirectement par un lait de vache contenant de la pénicilline, au bout de plusieurs années.

Le même auteur a mis en évidence un titre élevé d'anticorps dirigés contre la fraction lactalbumine du lait chez un chat de neuf ans allergique à cet aliment.(134).

B - FACTEURS PREDISPOSANTS

1) - Facteurs extrinsèques

- a - Ingestion importante d'un même aliment, pendant une
période suffisamment longue.(97).
- b - Rôle de la cuisson.
.....

Beaucoup d'auteurs s'accordent à considérer le rôle masquant, exacerbant ou déclenchant de la cuisson dans l'antigénécité des aliments.(97)(132).

2) - Facteurs intrinsèques

- a - Race
....

L'allergie alimentaire ne semble pas reconnaître de prédisposition raciale, cependant CRIEP (46) rapporte que chez le Dalmatien, la structure anatomique particulière de l'estomac permettrait le passage et l'absorption dans l'intestin, d'aliments non digérés, pouvant causer des réactions allergiques.

- b - Age
...

BACKER (13)(133) remarque une incidence bien plus élevée chez les animaux âgés de moins de quatre ans.

c - Coexistence d'autres affections allergiques.
.....

WALTON note une forte proportion d'animaux simultanément atteints d'autres troubles d'étiologie allergique.

d - La stase digestive et l'inflammation de la muqueuse
.....
intestinale constitueraient aussi des facteurs pré-
.....
disposant à l'affection.(97).

III - CLINIQUE (10)(14)(97)(132)
=====

BACKER distingue des réactions immédiates et des réactions tardives dans les manifestations de l'allergie alimentaire, affectant principalement la peau et le tractus intestinal, occasionnellement l'appareil urinaire (cystite) ou les yeux (conjonctivite ou kérato-conjonctivite), mais rarement le système respiratoire, contrairement à l'espèce humaine.

A - REACTION IMMEDIATE

Elle est vraisemblablement responsable des signes intestinaux, par combinaison des antigènes alimentaires soit avec les anticorps circulants, soit avec les "copro-anticorps" sécrétés par la muqueuse intestinale. On peut penser que l'intensité de la réaction est liée à l'absorption rapide d'éléments solubles ou de protéines non dégradées. La démonstration du passage de protéines entières au travers de la barrière intestinale a été faite par VAN ALSTYNE en 1913 par déclenchement d'une réaction d'anaphylaxie chez des cobayes sensibilisés par du sang de chien auxquels on avait préalablement administré du lait.

Les manifestations intestinales se caractérisent par une diarrhée profuse et aqueuse accompagnée ou non de vomissements, et généralement suivie d'une entérite hémorragique avec émission de selles sanglantes et muqueuses.

On assiste moins souvent à une réaction urticarienne ou

angio-oedémateuse qu'à un prurit intense sans éruption, mais le plus souvent le processus allergique atteint soit la peau, soit le tractus digestif.

L'angio-oedème s'installe rapidement et intéresse les paupières, le museau, les joues, les lèvres, plus rarement le cou, le tronc ou le corps entier. Sa régression se réalise spontanément dans les 24 heures. C'est l'oedème de QUINCKE, bien connu en pathologie humaine.

B - REACTION RETARDEE

Cette réaction apparaît quelques heures à quelques jours après ingestion de l'allergène et peut faire penser à une hypersensibilité de type tuberculinique.

En fait, cette action retard est à rattacher d'une part au temps nécessaire à la dégradation et à l'absorption des matières alimentaires insolubles, d'autre part à des changements dans la structure moléculaire initiale et aux complexations enzymatiques.

L'animal atteint peut présenter une diarrhée intermittente, de la flatulence et des vomissements mais le tableau typique est celui d'une dermite chronique. BAKER et WALTON (14) remarquent qu'ici aussi le prurit peut être la seule manifestation de l'allergie.

Les lésions aiguës (exanthème papuleux, exsudation séreuse) et chroniques (excoriations, squamo-croûtes) coexistent, essentiellement dans les régions lombo-sacrée et axillaire. Elles peuvent se compliquer de lésions de grattage et s'accompagner de séborrhée et d'otite.

Lorsque l'affection est ancienne, des aires d'acanthose et de lichenification se développent aux mêmes endroits et il est courant d'assister à une infection bactérienne secondaire.

Chez le chat, l'atteinte cutanée domine de loin les manifestations entéritiques, par sa fréquence.

BACKER (10) décrit deux types de réactions cutanées, dans lesquelles un prurit intense est de règle :

- d'une part une dermite de type miliaire, accompagnée

de lésions de grattage, de croûtes et de squames, et localisée surtout sur la tête et la queue.

- d'autre part une forme ulcéralive, avec des lésions circulaires situées sur la tête, le cou, les épaules, évoquant la gale notodrique ou des granulomes éosinophiliques. Le diagnostic différentiel repose sur la biopsie cutanée et l'examen microscopique, histologique et parasitaire.

Dans tous les cas, la régression des signes cutanés est très longue chez le chien et le chat, après suppression de l'agression antigénique.(10).

IV - PATHOGENIE

BACKER considère que les deux types de réactions (immédiate et retardée) sont dus aux protéines solubles ou insolubles, ou aux amidons, ces substances pouvant agir entières ou modifiées par digestion ou complexation enzymatique. Le passage des grosses molécules est relativement faible à l'état normal, mais l'abondance d'un même aliment, la stase digestive ou l'inflammation de la muqueuse intestinale peuvent l'exacerber.

Les substances insolubles peuvent pénétrer dans la circulation par l'intermédiaire des voies lymphatiques, après franchissement de la barrière intestinale par "persorption", véritable pénétration intercellulaire.

LIETZE (14) et WALTON (134) ont démontré le rôle des IgE dans la pathogénie de la réaction ; les antigènes alimentaires se lient aux anticorps circulant de type E ou aux "copro-anticorps" intestinaux pour former un complexe susceptible de se fixer aux mastocytes.

Selon la concentration sérique en complexes Ag-Ac, on assisterait soit à des désordres cutanés, soit à des manifestations intestinales.

C H A P I T R E I I

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I I

En ce qui concerne ce type de réaction immunologique, nous évoquerons dans ce chapitre quelques états pathologiques isolés et assez mal connus chez les Carnivores ; nous traiterons plus loin, dans le chapitre correspondant, de l'intervention de l'hypersensibilité de type II au cours de certaines maladies auto-immunes.

I - ACCIDENTS DE TRANFUSIONS INCOMPATIBLES (29)(112)

Ces accidents sont d'une fréquence relativement faible dans l'espèce canine, car :

- d'une part le facteur anti A est la seule iso-agglutinine qui mérite une surveillance,

- d'autre part une transfusion faite au hasard chez le chien n'entraîne la formation d'anticorps que dans 10% des cas au bout de deux semaines, et l'hémolyse qui s'en suit est peu marquée, ne produisant aucun signe clinique notable.

Ce n'est qu'à la suite d'une deuxième transfusion que l'on peut observer une réaction violente du receveur : hyperscialie, vomissements, incontinence, fièvre, urticaire.

Lorsque le receveur possède un titre élevé en anticorps anti A, les érythrocytes du donneur sont détruits dans l'heure qui suit.

II - ERYTHROBLASTOSE FOETALE (29)(112)

Il est possible de provoquer expérimentalement cette affection dans l'espèce canine : une femelle A- immunisée par du sang A+ et qui fait une portée avec un mâle A+, transmet les anticorps à ses chiots. Il en résulte une anémie hémolytique plus ou moins sévère chez tous les chiots A+. Chez les chiots atteints, on trouve une sphérocytose, une réticulose et une érythroblastose.

III - CYTOPENIE MEDICAMENTEUSE (44)

Les mécanismes immunologiques des cytopénies médicamenteuses seraient au nombre de trois au moins :

- formation d'un complexe Ag-Ac circulant qui se fixerait par immunoadhérence sur la cellule sanguine (exemple : hémolyse provoquée par la quinine).

- formation d'une liaison covalente de l'haptène médicamenteux avec une protéine de la membrane cellulaire (pénicilline).

- altération de la membrane cellulaire qui deviendrait antigénique sous l'influence du médicament (thrombocytopénie par l'aspirine, la quinine, hémolyse par le pyramidon). Il y aurait en fait ici induction d'une auto-immunité.

IV - MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES (50)(62)(122)

Chez l'homme on distingue cliniquement et immunologiquement deux types de syndrômes déclenchés par les agglutinines froides :

- II type secondaire qui intervient en tant que complication de maladies infectieuses, en particulier lors d'atteinte virale ou par *Mycoplasma pneumoniae* (50)(122)

L'agglutinine est de type M et hétérogène (chaîne légère de type kappa et lambda).

- un type primaire idiopathique arrivant plus souvent chez les sujets âgés, faisant intervenir des agglutinines de type M homogènes (chaînes légères de type kappa ou lambda), et plus rarement de type G ou mixte.

Ce type d'hypersensibilité de type II compliquant des atteintes trypanosomiales ou piroplasmiques a été décrite dès 1911 chez le chien, mais la description et la signification clinique de ces observations ne sont pas claires.

Plus récemment, SCHAPPEDEL et Coll. (122) décrivent le cas d'un Pinscher nain de sept ans atteint d'anémie hémolytique et chez lequel un taux important d'agglutinines froides de type M a pu être mis en évidence par électrophorèse. L'exposition de l'animal au froid entraînait une cyanose et une gangrène sévère des extrémités (oreilles, museau, pattes). L'auteur considère l'affection comme idiopathique, aucune autre maladie antérieure n'ayant pu être décelée.

C H A P I T R E I I I

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I I I

Nous en retiendrons deux modalités :

- La maladie sérique
- Les glomérulonéphrites par immuncomplexes circulants.

I - LA MALADIE SERIQUE

Chez l'homme, la maladie sérique apparaît sept à douze jours après l'administration de protéines étrangères, le plus souvent par sérothérapie hétérologue.

Elle se caractérise par des adénopathies, de la fièvre, des arthralgies, et s'accompagne en particulier d'une chute du taux sérique de complément, d'une polynucléose neutrophile et de protéinurie passagère.

Cette affection est rattachée au phénomène d'ARTHUS pour plusieurs raisons :

- les premiers symptômes apparaissent alors qu'aucun anticorps n'est décelable dans le sérum et que l'antigène y est encore présent. Les anticorps et les antigènes forment des complexes en léger excès d'antigène, donc solubles et circulants, susceptibles de fixer le complément et de provoquer les lésions vasculaires.

- les symptômes régressent lorsque le taux d'anticorps est suffisamment élevé pour former des complexes en excès d'anticorps donc rapidement phagocytés et non pathogènes.

Il s'agit en réalité d'un phénomène d'ARTHUS généralisé en ce sens qu'il n'est pas lié à la voie d'introduction ni à la localisation de l'antigène ; il y a atteinte systémique : respiratoire, rénale, articulaire.

Des immunoglobulines G sont détectables dans les lésions articulaires, vasculaires et rénales. Cependant, certaines manifestations cliniques de la maladie sérique laissent supposer l'intervention simultanée d'anticorps réagins de type E.

Expérimentalement, la maladie est reproductible par injection unique de sérumalbumine de boeuf au lapin.

Chez le chien et le chat, les accidents suivant l'administration d'un sérum hétérologue peuvent survenir mais ils sont moins fréquents que chez l'homme.(112).

JOUBERT (112) rattache ceci à la rareté d'emploi de la sérothérapie hétérologue antitétanique chez des espèces peu sensibles au tétanos, et à l'existence d'un sérum homologue contre la maladie de CARRE.

Cependant, les sérums homologues sont également capables de déterminer une maladie sérique ou même un choc anaphylactique soit par existence d'antigènes allotypiques de groupes d'individus, soit par modification des globulines au cours du traitement ou de la purification du sérum immun.(112).

Une réaction de type maladie sérique a pu être observée chez le chien, après injection première de pénicilline.(46).

II - GLOMERULONEPHRITES PAR IMMUNCOMPLEXES CIRCULANTS

A - DEFINITION

Le rein apparaît par son rôle comme un organe cible fréquent dans les affections immunologiques, et cette atteinte se manifeste selon deux mécanismes immunologiques différents.

On distingue communément :

1) - une glomérulonéphrite par immuncomplexes circulants, pour laquelle, dans les modèles expérimentaux, les lésions glomérulaires sont provoquées par le dépôt d'immuncomplexes circulants, dont l'antigène est différent de la basale glomérulaire.

Le complément se fixe aux complexes et entraîne l'altération de la membrane basale par le processus inflammatoire.

Le type en est la glomérulonéphrite accompagnant la maladie sérique aigue suivant l'injection de sérumalbumine de boeuf au lapin.

Ce type de glomérulonéphrite est le sujet de notre étude.

2) - une glomérulonéphrite par induction d'anticorps anti-membrane basale.

Il s'agit là d'un processus auto-immun, idiopathique, ou suivant une atteinte glomérulaire rendant la membrane basale antigénique.

Les deux mécanismes peuvent intervenir simultanément ; c'est le cas des glomérulonéphrites post-streptococciques où le déterminant antigénique du streptocoque A 12 et certaines structures de la membrane glomérulaire sont l'objet de réactions croisées ; ainsi l'antigène, à l'origine bactérien, suscite-t-il la formation d'anticorps qui se dirigeront directement contre la membrane basale.

B - DIAGNOSTIC

La clinique ne permet pas de distinguer ces deux types de glomérulonéphrites.

L'augmentation de perméabilité capillaire des glomérules aux protéines entraîne protéinurie, puis lorsque l'affection est décompensée, hypoprotéïnémie, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie et oedème.

Le recours à l'immunofluorescence (IF) et à la microscopie électronique est indispensable pour établir la nature immunologique et le mécanisme de la glomérulonéphrite :

- dans la glomérulonéphrite par autoanticorps, on observe une fixation sous forme d'un dépôt linéaire le long des membranes basales glomérulaires, des anticorps spécifiques.

- dans la glomérulonéphrite par immuncomplexes circulants, le dépôt des complexes se fait sous forme de grains ou de mottes dans la membrane basale ou dans le mésangium.

L'insuffisance du diagnostic histologique et la nécessité de l'emploi de l'IF et de la microscopie électronique pour le diagnostic font que le nombre de cas décrits de glomérulonéphrite à induction immunologique certaine est assez restreint dans la littérature. MURRAY chez le chien, et SLAUSON chez le chat, sont parmi les premiers auteurs à s'être appuyés sur ces nouvelles techniques.(127).

C - ETIOLOGIE

Plus difficile encore est l'établissement de l'origine de l'antigène responsable.

A la lumière des connaissances acquises en ce qui concerne les glomérulonéphrites par immuncomplexes circulants chez l'homme, certains auteurs ont tenté de mettre en évidence des antigènes :

1) - viraux

* herpèsvirus et parvovirus chez le chat (121).

* adénovirus chez le chien : virus de l'hépatite de RUBARTH. MORRISSON (100), par une étude portant sur huit chiens atteints d'hépatite de RUBARTH (morts ou à différents stades de guérison) a révélé par IF la présence de dépôts d'IgG chez six chiens et parmi eux d'antigènes viraux chez quatre sujets. On sait le rôle possible des virus de l'hépatite chez l'homme dans la formation d'immunocomplexes précipitants.

2) - bactériens

* leptospiroses (121)(82)

* streptocoques (67)

Le rôle de ces deux agents demande à être éclairci ; MARCATO a fait part en 1966 d'un cas de glomérulonéphrite chez un chien atteint d'amygdalite streptococcique chronique. Il serait intéressant d'établir avec certitude l'existence d'une glomérulonéphrite post-streptococcique chez le chien, identique à celle rencontrée chez l'homme.

* autres germes présents dans des foyers d'infection chronique (pyorrhée alvéolo-dentaire).(32) (113).

3) - parasitaires

* toxoplasmose chez le chat (121).

* dirofilariose (28)(105)

Le rôle de la dirofilariose est bien établi dans l'espèce canine. CASEY a pu mettre en évidence des dépôts d'immunocomplexes (dont deux à IgG) sur les membranes des reins de cinq chiens parmi huit atteints de dirofilariose.

La localisation intravasculaire du parasite, et par là même le rejet permanent d'antigènes microfilariens et filariens dans la circulation réalisent une condition optimale pour la formation de complexes Ag-Ac en léger excès d'antigène, donc solubles et susceptibles de se déposer.

La pathogénie est quelque peu similaire à celle de la babésiose ou de la Malaria chez l'homme.

SLAUSON (127) décrit un cas de glomérulonéphrite membraneuse d'un chat chez lequel il a trouvé des cellules LE (cellules de HARGRAVES), avec cependant absence d'anticorps antinucléaires ; il rapproche la pathogénie de l'affection avec celle du Lupus Erythémateux Disséminé du chien (cf. chap. "Maladies auto-immunes").

OSBORNE (105) considèrent l'existence de glomérulonéphropathies idiopathiques et membrano-prolifératives lorsqu'aucun critère étiologique ne peut être démontré (LED, dirofilariose).

Si les facteurs étiologiques des glomérulonéphrites par immuncomplexes sont encore mal élucidés, il n'en reste pas moins que le chien constitue un modèle expérimental excellent de l'affection, tant sur le plan clinique, que des points de vue morphologique et immunologique.

C H A P I T R E I V

HYPERSENSIBILITE D E T Y P E I V

Nous en étudierons quatre modalités :

- dermite de contact allergique.
- dermites par allergie aux arthropodes.
- allergie mycosique.
- allergie bactérienne.

DERMITE DE CONTACT ALLERGIQUE

LA DERMITE DE CONTACT ALLERGIQUE

I - DEFINITION

La dermite de contact allergique est une hypersensibilité de type retardé, à des substances généralement non protéiques, de poids moléculaire faible, appelées haptènes.

Cette affection n'a pas de caractère héréditaire et se produit aussi bien chez des sujets non atopiques.

L'éruption cutanée intervient au lieu de contact avec la substance allergénique, mais non pas en tant que tissu-cible comme c'est le cas dans la dermite atopique.

WALTON (132) estime l'incidence de la dermite de contact allergique à 1% environ des affections cutanées observées en clinique.

Certes, cette incidence est bien plus élevée dans l'espèce humaine, en raison du caractère glabre de la majeure partie de la surface cutanée, du port des vêtements et de l'utilisation très large des cosmétiques et des produits industriels.

Il faut distinguer la dermite de contact allergique des dermites de contact déterminées par des agents physiques ou chimiques, par irritation ou intolérance. Notons cependant que celles-ci peuvent constituer la première étape d'un état allergique cutané (cf. étiologie). La dermite de contact allergique se singularise par un délai d'apparition plus long des symptômes après une exposition à la substance nocive.

II - ETIOLOGIE

A - CONDITIONS D'INSTALLATION

Trois conditions sont nécessaires pour l'installation d'une dermite de contact allergique :

- aptitude de l'animal à réagir contre l'allergène.
- contact intime de l'agent avec la surface cutanée.
- contact prolongé.

Notons que la réalisation expérimentale de la sensibilisation est difficile chez le chien.

B - LES ALLERGENES

Beaucoup de substances sont susceptibles d'entraîner une dermite de contact allergique, avec cependant des pouvoirs sensibilisants très variables.

L'allergène ne devient complet qu'après conjugaison de l'haptène avec une protéine somatique ou cutanée. La sensibilisation est très spécifique bien que des réactions croisées se produisent.

On a montré expérimentalement que la spécificité de la réponse est dirigée tant sur la protéine vectrice que sur l'haptène.

1) - Nature (35)

Objets d'ameublement : tapis, moquettes, literies, par l'intermédiaire des teintures, fibres synthétiques, et laine.

Matériaux de construction : ciment.

Produits d'entretien des sols.

Peintures, vernis.

Objets personnels de l'animal : collier ou harnais en cuir,
récipient alimentaire en matière plastique.

Végétaux (75)

résine d'arbres.

caoutchouc.

herbes.

plantes (jasmin).

pollens de plantes, en été.

Médicaments et produits cosmétiques :

antibiotiques en application locale.

collyres anesthésiques (tétracaïne, lidocaïne surtout)(1).

produits insecticides en poudre, spray ou sous forme de
collier antiparasitaire.

shampoings.

lanoline.

2) - Commentaires.

En ce qui concerne les colliers antiparasitaires, la question reste encore de savoir si la réaction est dirigée contre le produit contenu dans le collier (organophosphorés) ou contre le matériau constitutif de celui-ci (résine synthétique).

Les dermites provoquées par les pollens et les fleurs prennent naturellement une allure saisonnière.

L'utilisation prolongée d'antibiotiques et de shampoings traitants expliquerait certaines rechutes d'otites et d'affections cutanées.

C - FACTEURS PREDISPOSANTS

1) - Vulnérabilité de la peau.

Les régions glabres sont plus exposées ; la présence de poils constitue une protection, sauf lorsque l'agent sensibilisant est en grande quantité sous forme liquide.(132).

2) - Les traumatismes ou irritations réalisent une solution de continuité du tégument entraînant localement une augmentation de la population lymphocytaire et ainsi une plus grande probabilité de captation ou de reconnaissance de l'haptène.

Ceci explique le développement facile d'une sensibilisation aux topiques utilisés sur des surfaces irritées ou enflammées.

3) - Les lavages fréquents de la peau amolissent la couche de kératine et diminuent les défenses normales du tégument. L'application d'agents mouillants aboutit au même résultat.

4) - La dose d'allergène et le temps de contact font varier la probabilité de sensibilisation dans le même sens.

5) - Race

Il semble que la dermite de contact allergique atteigne plus volontiers les Fox-terriers à poils durs, les Scottisch-terriers et les Caniches que les autres races.(102).

Les chats persans, le Greyhound et le Whippet se sensibiliseraient davantage aux colliers antiparasitaires.(101)

6) - Interviennent aussi la température et l'humidité extérieures, et le tempérament du sujet.

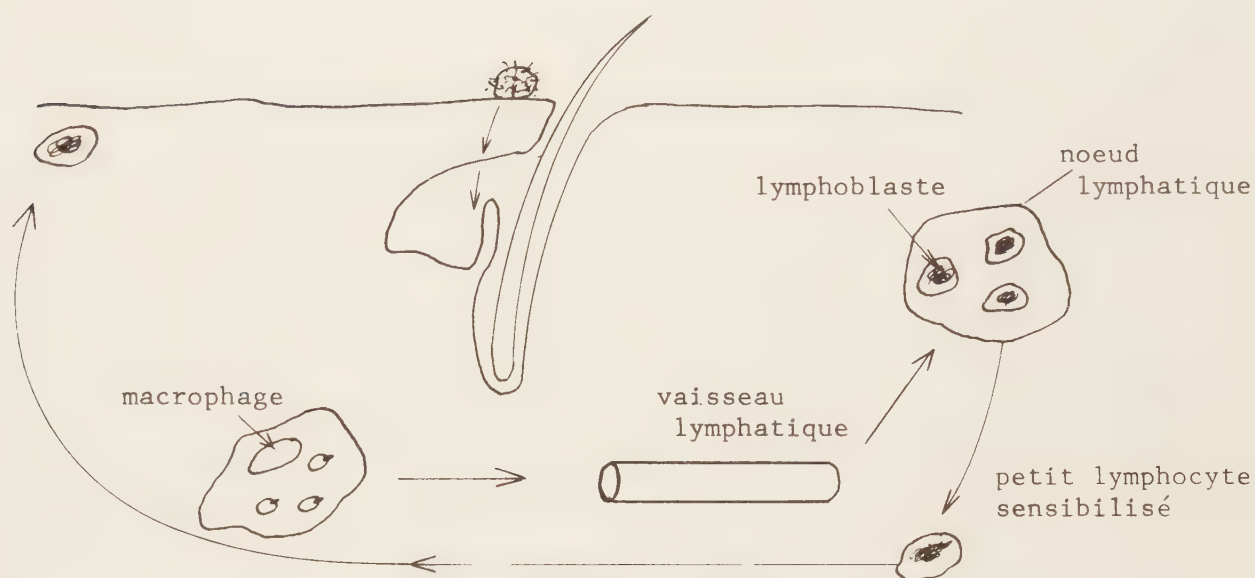
III - PATHOGENIE (35)(93)

Le contact préalable avec la substance allergénique est toujours indispensable ; les haptènes sont hydrosolubles ou liposolubles et pénètrent au travers de la peau pour se combiner à une protéine cutanée ou au collagène et être ensuite phagocytés par les macrophages. Ces derniers gagnent ensuite les ganglions lymphatiques régionaux, endroit où les petits lymphocytes sensibilisés se multiplieront.

Lors d'une exposition ultérieure, les petits lymphocytes sont attirés au lieu de contact et provoquent une réaction inflammatoire par libération des médiateurs.

Le délai séparant le premier contact d'une réaction allergique de réexposition est de l'ordre de six jours. Ensuite la réaction se manifeste environ deux jours après contact.

La sensibilisation peut durer quelques semaines ou toute la vie de l'animal.(102).



Représentation schématique du mécanisme pathogénique de la dermatite de contact allergique, d'après CHAMBERLAIN (35).

La réaction allergique peut se diriger contre l'haptène et la protéine vectrice à la fois. Certains auteurs considèrent que si la sensibilisation est orientée contre la protéine cutanée vectrice, un processus d'auto-immunité peut intervenir secondairement. Ce processus expliquerait l'extension ou la généralisation de certaines dermatites de contact allergiques à des surfaces cutanées qui ne sont pas en contact avec l'haptène.

IV - CLINIQUE

A - CARACTERE DES LESIONS

Il s'agit de macules, de taches, de papules érythémateuses ; la vésiculation ne se produit que très rarement chez le chien et le chat, à l'inverse de l'homme.

Apparaissent ensuite des croûtes, des excoriations, et des lésions de grattage.

B - DISTRIBUTION

La distribution des lésions dépend essentiellement de la nature de la substance allergénique.

La face inférieure de l'abdomen et du thorax, les flancs, la région axillaire, la face interne des cuisses, les espaces interdigités, les coussinets plantaires, le scrotum, les paupières chez le chien, la région périnéale, la face interne du pavillon auriculaire et le pourtour des glandes mammaires chez le chat (132), sont les parties les plus exposées, ceci en raison de l'absence ou de la faible densité des poils.

C - EXEMPLES

Quelques exemples de localisations préférentielles en fonction de l'allergène figurent dans le tableau ci-dessous :

Agents	Localisation
Schampoings	Tout le corps ou scrotum seul lors de mauvais rinçage.
Résines d'arbres	Dos - paupières
Herbes - tapis - ciment	Ventre - membres
Collier antiparasitaire	Pourtour du cou
Récipient alimentaire	Truffe
Collyres (anesthésiques)	Conjonctive

S O U S - C H A P I T R E II

HYPERSENSIBILITE AUX ARTHROPODES

L'infestation ectoparasitaire entraîne des troubles dermatologiques, composante de différents facteurs, dont la part relative est fonction du parasite et de la réactivité individuelle de l'hôte :

- destructions par action mécanique.
- dépôt d'agents cytotoxiques, irritants, ou à action pharmacodynamique.
- introduction d'infections bactériennes, virales ou mycosiques.
- action allergénique.

C'est cette action allergénique que nous nous proposons d'étudier ici dans ses modalités immunologiques et cliniques, et dans le cadre des infestations pulicosique, sarcoptique et démodectique.

I - LA PULICOSE ALLERGISANTE DES CARNIVORES

A - DEFINITION

La pulicose allergisante est une hypersensibilité aux piquûres de puces, à incidence essentiellement estivo-automnale, se manifestant par des modifications épidermiques très caractéristiques, en particulier à sa phase d'état par une dermite inflammatoire aigue localisée surtout à la région dorso-lombaire et à la base de la queue, et accompagnée d'un prurit très intense.

Importance :

La pulicose allergisante est sans aucun doute l'affection allergique cutanée la plus fréquemment rencontrée par le praticien chez les Carnivores domestiques.(45)(94)(102).

Incidence :

La localisation géographique de l'affection coïncide étroitement avec celle du parasite ; la maladie est exceptionnelle dans les régions froides ou en altitude.(102).

B - ETIOLOGIE

I) - Le parasite

Les espèces les plus rencontrées appartiennent chez le chien aux genres *Ctenocephalus canis* et *Ct. felis*, ce dernier étant presque toujours rencontré chez le chat.

Occasionnellement, la puce de l'homme (*Pulex irritans*) ou celle du rat (*Xenopsylla cheopis*) peuvent être infestantes pour les Carnivores, en fonction de l'habitat et de l'environnement.(45).

Alors que chez le chien, seuls les adultes sont parasites, chez le chat tous les stades du cycle de reproduction se retrouvent sur le tégument.

Au cours des repas, la puce fait pénétrer ses pièces buccales au travers de la peau puis aspire le sang lacunaire et capillaire mêlé aux sécrétions buccales et à la salive. Ces dernières sont donc déposées à l'intérieur de l'épiderme, du derme et des capillaires sanguins, fait important dans la pathogénie de l'affection.

2) - Facteurs prédisposants

a - intrinsèques

CRESTIAN (45), remarquant une réceptivité plus élevée de certains individus à certaines périodes de leur vie génitale, par exemple chez la chienne en état de pseudo-gestation, pense à une possible intervention hormonale.

MULLER et KIRK (102) ne reconnaissent pas de prédisposition raciale ou sexuelle ni chez le chien ni chez le chat dans l'infestation pulicosique.

b - extrinsèques

L'application de produits irritants (insecticides, topiques, schampoings secs ou humides), une mauvaise hygiène favorisent la sensibilisation cutanée, comme pour la dermite de contact allergique.

La pollution atmosphérique en zone urbaine constituerait également une cause prédisposante ; les animaux vivant à la campagne, donc à l'abri des pollutions, moins souvent toilettés et pourtant davantage infestés, se voient moins atteints de dermatites allergiques, et en particulier de pulicose allergisante que les autres.(45).

C - ETUDE CLINIQUE

La lésion débutante consiste en un érythème cutané généralisé, aux endroits des piqûres, au moment de l'invasion parasitaire. Cet érythème, peu intense et facilement masqué par le pelage, dure plusieurs jours.

Puis très vite, les lésions s'intensifient et prennent des localisations électives :

- chez le chien : région lombo-sacrée, base de la queue, faces interne et postérieure des cuisses, zone en avant du fourreau et de l'ombilic chez le mâle.
- chez le chat : région dorso-lombaire, base de la queue et parfois cou, gorge, menton, base des oreilles.

L'érythème, très intense, s'accompagne de papules, infiltrations dermo-épidermiques par des cellules inflammatoires et du

liquide d'oedème, et d'un prurit violent.

Les lésions traumatiques de grattage et l'infection microbienne secondaire ne tardent pas à dominer le tableau clinique, en quelques jours. Une dermite aigue pustuleuse et croûteuse prend le relai de l'aspect lésionnel initial dans les localisations électives précitées.

Chez le chat, l'évolution lésionnelle et symptomatique de l'affection est quelque peu différente. Les papules laissent place à des petites exulcérations croûteuses très nombreuses, donnant au toucher une impression de sable, ce qui a fait parler de "dermite arénacée" ou de "dermite miliaire".

L'affection peut encore évoluer et entrer dans une phase de dermite aigue humide très suintante accompagnée d'un prurit intolérable. C'est généralement à ce stade que l'animal est présenté au clinicien. Chaque renouvellement de l'infestation, de saison en saison, se voit alors suivie en quelques minutes ou en quelques heures d'un nouvel accès de dermite aigue.

Après plusieurs années d'infestation, la peau s'épaissit, se lichénifie et devient hypertrophiée, hyperpigmentée et glabre, tandis que le prurit tend à s'atténuer.

Alors que certains sujets conservent toute leur vie la sensibilité aux puces, d'autres voient l'intensité des signes diminuer d'année en année pour devenir quasi anergiques.

D - ETUDE IMMUNOLOGIQUE

1) - Nature allergique de l'affection

La nécessité d'un délai entre les premières piqûres et l'apparition de la dermite, l'absence totale de corrélation entre l'intensité des réactions et l'importance de l'infestation parasitaire, l'évolution de l'aspect lésionnel voire la disparition de toute réaction dans certaines pulicoses prolongées ont fait soupçonner fortement l'intervention d'un mécanisme allergique.

L'étude histopathologique des différentes phases réactionnelles de la peau a mis en évidence des infiltrations cellulaires, polynucléaires éosinophiles et mononucléaires, respectivement caractéristiques de réactions de type immédiat et retardé. Cette étude a été complétée par la recherche d'anticorps circulants spécifiques.

La plupart des auteurs s'accordent à considérer ce caractère bivalent (hypersensibilité de type immédiat et retardé) de la sensibilisation aux piqûres de puces chez le chien et le chat.(53)(65)(94)(102)(128).

Ces faits nous amènent à considérer, quantitativement et dans le temps, à la lumière des données cliniques et expérimentales, les rôles respectifs des deux types d'hypersensibilité.

2) - Les phases successives de la pulicose allergisante.

FEINGOLD et Coll. ont étudié en laboratoire la succession des réactions intervenant après l'infestation parasitaire, et ont proposé schématiquement une évolution en cinq périodes (45)(94)(128):

a - première phase : 5 à 21 jours.

C'est la phase d'induction de l'hypersensibilité ; aucune réaction cutanée n'est observée.

b - deuxième phase : 2 mois environ.

C'est la période d'hypersensibilité retardée. L'intradermoréaction est souvent négative (94). Il y a infiltration mononucléaire du derme et de l'épiderme.

c - troisième phase : 1 mois environ.

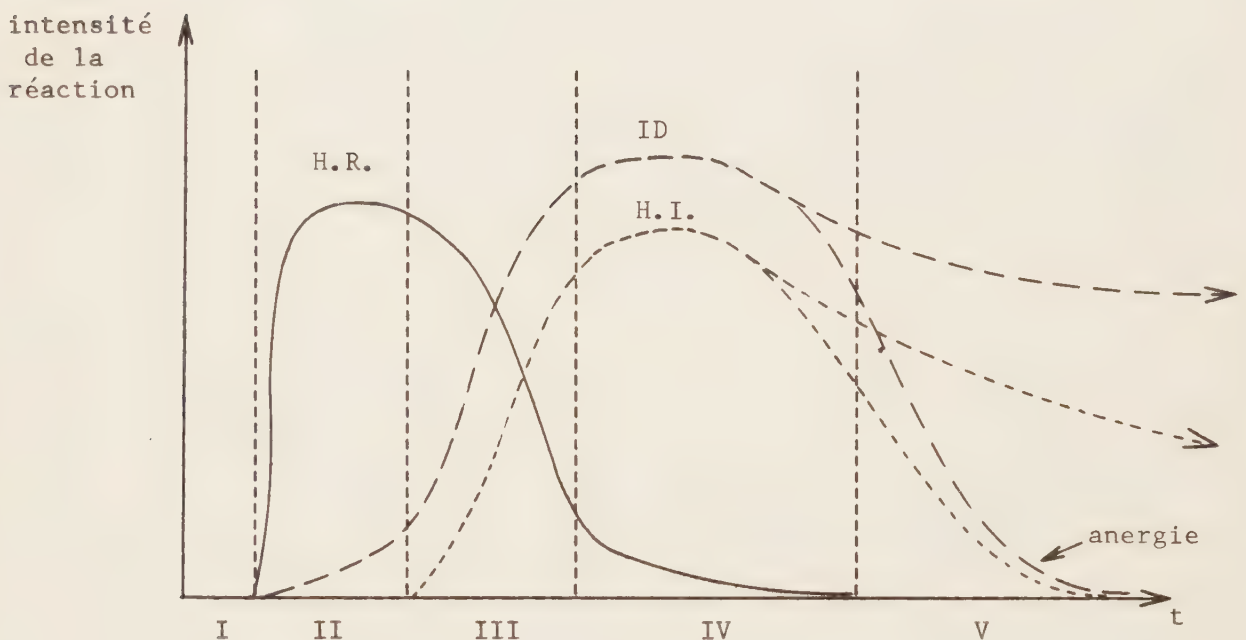
Période où coexistent les deux types de réactions allergiques. On note la présence de polynucléaires éosinophiles mais les mononucléaires dominent toujours dans les infiltrations cellulaires. A ce stade, l'intradermoréaction est généralement positive.

d - quatrième phase : durée très variable.

Les polynucléaires dominant ; c'est la phase d'hy-persensibilité immédiate. L'intradermoréaction est encore positive.

e - cinquième phase : définitive.
.....

C'est une phase d'anergie, qui est en fait assez rarement observée en clinique ; la plupart des animaux demeurent toute leur vie au stade III ou IV.



Courbe n° 2 - Représentation schématique de l'évolution dans le temps du test ID et des réactions immédiate et retardée.

Pour LORENZ (94), la plus faible incidence de la pulicose allergisante basée sur le test d'intradermoréaction par rapport à l'observation clinique pourrait s'expliquer par une fréquente négativité de ce test au stade II de l'affection ; il en conclut qu'une réaction négative ne doit jamais faire exclure par le clinicien l'hypothèse d'une sensibilité d'origine pulicosique.

3) - Nature de l'allergène

Diverses expériences de sensibilisation provoquée à l'aide d'extraits de corps entier ou de fragments de puces, ou de leurs déjections, ont mené à des résultats inconstants.

Les travaux des immunologistes ont aboutit ces dernières années à la mise en évidence de l'allergène dans la salive des puces.

BENJAMINI et Coll (94) ont isolé plusieurs substances antigéniques à partir de la salive de la puce du chat.

HUDSON et Coll. (94) ont réalisé des sensibilisations croisées à partir de salive de trois espèces de puces.

La plupart des allergènes sont de nature hapténique, nécessitant une combinaison irréversible avec le collagène de la peau pour former un antigène actif.(29)(94)(102)(128).

II - GALE DEMODECIQUE

A - ARGUMENTS

Certains faits cliniques et histopathologiques amènent à considérer la gale démodécique dans un contexte immunologique.

1) - cliniquement,

a - l'observation de deux types de réponses à l'infestation parasitaire, c'est à dire :

- * dans la grande majorité des cas (98%), un tableau lésionnel résultant de l'action mécanique par distension des follicules pileux, de l'inflammation voire de l'infection bactérienne qui s'en suivent, suivi parfois d'une guérison clinique avec présence de quelques parasites seulement, laissant croire au développement d'une tolérance immunitaire.
- * dans d'autres cas (2%), une réaction inflammatoire intense déclenchée par un très petit nombre de parasites, et ceci à chaque réinfestation.

- b - une guérison séparée quasi impossible chez les atopiques, de la démodicie ou de l'allergie spécifique, les deux processus semblant s'entretenir mutuellement.(31).
- c - l'existence de sensibilisation croisée avec les antigènes issus de puces, ou avec d'autres substances.(132).
- d - l'incidence plus élevée chez les animaux jeunes (en dessous de trois ans).

2) - histologiquement,

- a - la présence d'infiltrations cellulaires périfolliculaires de mononucléaires, histiocytes, lymphocytes et parfois cellules géantes, dans les cas de démodicie généralisée, avec atteintes possibles du coeur, du foie et des reins (57), évoquant un mécanisme d'hypersensibilité retardée.
- b - une augmentation de la teneur en histamine et du nombre de mastocytes dans la peau, souvent trouvés lors de démodicie, évoquant ici un mécanisme d'hypersensibilité immédiate.

B - ORIGINE ET NATURE DES ALLERGENES

La multiplication des Demodex dans les follicules pileux et la distension qui s'en suit sont accompagnés par l'accumulation dans ces derniers des sécrétions, excréments et débris somatiques des parasites.

Pour GAAFAR (57), la pénétration de ces substances depuis les follicules jusque dans le derme constitue le stade initial de la sensibilisation aboutissant à une dermatite allergique.

1) - Sécrétions

Lors de sa pénétration, de sa multiplication et des processus de nutrition, le parasite sécrète des enzymes salivaires et des produits de digestion servant à transformer certaines cellules de l'hôte, des débris cellulaires et le sébum en éléments assimilables pour lui. Ces sécrétions sont également capables de détruire le para-

site après sa mort.

Les sécrétions et les produits de destruction des cellules de l'hôte et du Demodex constituent autant de substances étrangères susceptibles d'induire une sensibilisation.

2) - Tissus somatiques du parasite

Schématiquement le parasite se compose de deux constituants :

- un exosquelette riche en kératine et recouvert d'une couche lipidique. Celui-ci semble avoir une action adjuvante dans l'induction de l'hypersensibilité.

- des tissus mous comprenant les organes internes. Lorsque le parasite meurt, ceux-ci sont phagocytés par les leucocytes puis acheminés vers les ganglions lymphatiques régionaux par voie lymphatique et peuvent donc jouer un rôle antigénique.

3) - Auto-antigènes

On sait que chez l'homme les composants de la peau peuvent devenir antigéniques lorsqu'ils sont altérés, notamment lors de dermites extensives ou de destruction cutanée importante.

La mise en évidence expérimentale d'un tel processus chez le chien est difficile, en raison de la nécessité d'obtenir une peau non contaminée (57), mais rien n'empêche de penser que dans cette espèce, la destruction des cellules épithéliales des follicules pileux, l'invasion bactérienne secondaire et la dénaturation enzymatique du collagène puissent être responsables de la production d'antigènes cutanés et éventuellement, d'autosensibilisation (113).

III - GALE SARCOPTIQUE

Des arguments semblables à ceux invoqués dans la gale démocratique appuient l'hypothèse de l'intervention d'un facteur allergique dans la pathogénie de la gale sarcoptique chez le chien, à savoir :

- son rôle déjà bien établi chez l'homme dans l'infestation par *Sarcoptes scabiei* (94).

- l'existence de modifications cutanées sans proportion avec le degré d'infestation, évoquant soit une tolérance immunitaire, soit un phénomène d'hypersensibilité.(132).

- des réactions croisées avec les antigènes issus de puces ou de *Demodex*.(31).

IV - GALE OTODECTIQUE

WEISBROTH et Coll. ont pu mettre en évidence par des injections intradermiques d'extraits aqueux du parasite (*Otodectes cynotis*) chez le chat, des réactions de type immédiat chez des animaux atteints de la maladie, mais aucun anticorps de type réaginique n'a pu être détecté.(135).

S O U S - C H A P I T R E III

ALLERGIE MYCOSIQUE

Un état immunitaire peut suivre certaines affections fongiques. Les Teignes, les affections à *Coccidioïdes immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* et *Blastomyces dermatitis* sont reconnues comme étant les mycoses les plus immunisantes.

Les affections à *Candida albicans* par contre ne sont ni suivies ni accompagnées d'un état d'immunité, bien que ce parasite soit considéré comme l'un des micro-organismes les plus allergisants. Nous mentionnerons à part les caractéristiques de l'allergie candidosique.

Dans le cas des Teignes, il s'agit d'une immunité de co-infection non stérilisante, dite de prémunition, liée essentiellement à un état d'hypersensibilité retardée acquise ; elle ne peut être conférée que par végétation des parasites sur la peau, mais non par inoculation profonde ni par injection de trichophytine.

Dans les autres cas, l'immunité est vraie, stérilisante, et de nature cellulaire ; elle peut être conférée par administration de champignons tués. L'hypersensibilité immédiate n'y joue qu'un rôle secondaire et inconstant.

L'hypersensibilité retardée revêt un intérêt multiple dans le cadre des mycoses. En effet :

1) - Elle peut être à l'origine d'un processus immunitaire de protection, comme nous venons de l'évoquer.

2) - Elle explique les modalités d'évolution de certaines mycoses, en particulier le fait que les mycoses très allergisantes évoluent beaucoup plus rapidement que celles qui ne provoquent pas de réaction allergique. Dans le cas des dermatophyties, seules les Teignes fortement inflammatoires sont capables d'être immunogènes et éventuellement allergisantes. Ainsi, l'évolution des Teignes phlogogènes tend-elle à s'effectuer vers la guérison spontanée, lorsqu'aucune complication ne survient, alors que celle des Teignes faviques, peu inflammatoire, est longue et torpide. Chez le cobaye par exemple, *Trichophyton* (microïdon) mentagrophytes détermine des lésions de réinfection plus précoces et plus violentes par rapport à la lésion initiale, mais à guérison plus rapide et ne renfermant que peu de parasites.

3) - Elle permet d'interpréter certaines lésions mycosiques à distance : les phytides, et en particulier des lésions épidermiques appelées dermatophytides dans les affections dermatophytiques. Ces réactions seraient la conséquence du transport de substances allergéniques produites dans le foyer infectieux, et non du parasite lui-même puisque les lésions sont stériles.

Dans l'allergie à *Candida albicans*, l'hypersensibilité induite est de type retardé, rarement de type anaphylactique ; elle

n'est liée ni à la pathogénicité du parasite, ni même à sa vitalité. En effet la réaction allergique peut se produire alors que le champignon vit en simple saprophyte sur l'hôte, ou artificiellement à l'aide des levures tuées ou de candidine (extraits de culture de *C. albicans* en milieu synthétique).

Il n'y a pas ici d'immunité de prémunition ni d'anticorps circulants neutralisants spécifiques. Les seuls anticorps circulants décelables ne sont que des témoins de l'infection. Une immunité de protection a cependant pu être conférée chez la souris par infection expérimentale ou par administration de levures tuées.(54).

Chez le chien et chez le chat, les muqueuses buccale et linguale, les replis des ongles, les muqueuses anale et vaginale sont les parties les plus fréquemment atteintes par le parasite. Les localisations cutanées sont rares, et sous forme de dermite granulomateuse prurigineuse.

Ici également le caractère allergisant de *C. albicans* permet d'expliquer d'une part des lésions hors de proportion avec le degré de l'infection locale (gingivites, périonyxis, chez le chien et le chat) (132), et d'autre part des lésions stériles à distance ou candidides (phytides candidosiques), et qui chez l'homme se localisent préférentiellement aux paupières ("candidide allergique palpébrale").

L'allergie à *Candida albicans* se manifeste également sous d'autres formes : urticaire, oedème de QUINCKE, simple prurit diffus, ou troubles digestifs divers.

Quelques allergies "pseudo-alimentaires" pourraient être liées à la présence de *C. albicans* dans certains aliments.(140).

S O U S - C H A P I T R E I V

ALLERGIE BACTERIENNE

L'allergie bactérienne peut revêtir les différents types d'hypersensibilité décrits précédemment :

- type I : urticaire, oedème de QUINCKE, atopie
- type II : certaines maladies auto-immunes
 (anémie hémolytique auto-immune).
- type III : glomérulonéphrites par immuncomplexes
 circulants.

Nous ne nous intéresserons volontairement dans ce chapitre qu'à la seule allergie de type tuberculinique, les autres aspects étant évoqués dans les chapîtres correspondants.

I - ARGUMENTS

De nombreux faits obligent à mettre en cause l'allergie microbienne chez le chien :

A - Arguments thérapeutiques :

1) - résistance ou récurrence de certaines pyodermites chroniques ou furonculoses après traitement antibiotique approprié, et nécessité pour l'obtention d'une amélioration ou d'une guérison clinique, de la mise en oeuvre de l'immunisation (16), ou de la désensibilisation spécifique, voire de la corticothérapie à faible dose.

2) - guérison de certains eczémas ou d'affections articulaires inflammatoires après cure chirurgicale d'un foyer infectieux (amygdales, glandes anales, foyer dentaire). (5)(91).

B - Arguments expérimentaux :

Aggravation de certains eczémas par frottement de la peau, de cultures bactériennes mortes obtenues à partir de la peau de ce même malade (132).

D'une façon générale, les modalités de cette hypersensibilité chez le chien semblent épouser d'assez près celles qui se manifestent chez l'homme. (112).

II - ETIOLOGIE

A - GERMES

staphylocoque (doré +++)
streptocoques
bacille tuberculeux
brucella

B - ANTIGENES

Les antigènes d'origine microbienne sont avec les antigènes d'histocompatibilité et certaines substances chimiques comme le DNCB parmi les substances les plus aptes à induire des réactions d'hypersens-

sibilité retardée intenses (20), mais ils sont également susceptibles d'entraîner des réactions de type immédiat.(117).

1) - Corps bactériens

- protéines (staphylocoque, BK, brucella, entérobactéries).
- polysaccharides (staphylocoques).
- acides tecchoïques (staphylocoques).

2) - Toxines spécifiques :

surtout pour le staphylocoque : hémolysines, leucocidine, entérotoxines, cardionéphrotoxines, dermonécrotoxine.

3) - Produits de métabolisme - enzymes.

- fibrinolysine)
- hyaluronidase (staphylocoque
- coagulase)
- hémolysines : streptocoque bêta-hémolytique.

C - LOCALISATION (16)(139).

- ORL (dents, amygdales, conjonctive))
- tube digestif) allergie à
- glandes anales) distance
- leucocytes)
- poumons) sources de
- reins) réinfestations
- peau)

III - CLINIQUE

On note de façon quasi constante la coexistence de la poussée infectieuse et de la réaction allergique (16), la composante infectieuse n'étant d'ailleurs pas toujours immédiatement détectable, de par sa localisation ou son évolution infraclinique.

A - EN PATHOLOGIE RHUMATISMALE ,

on reconnaît actuellement chez le chien l'existence d'un rhumatisme articulaire aigu (R.A.A.) en tous points semblable à celui de l'homme, c'est à dire faisant intervenir la streptolysine bêta-hémolytique des streptocoques des groupes A, D, G, d'origine ORL (angine) ou intestinale.

Cet enzyme est susceptible d'entraîner également des accidents de type sérique (type III).(73).

B - EN PATHOLOGIE CUTANÉE (16),

l'infection staphylococcique est prépondérante ; on rencontre classiquement :

- 1) - Une pyodermite chronique des espaces interdigités et des saillies osseuses, où l'infection est franche et où le processus infectieux et allergique s'entretiennent sur place.
- 2) - Des dermites allergiques atypiques comparables à celles provoquées par d'autres allergènes , avec prurit, réaction eczémateuse, séborrhée, excoriations, croûtes, alopecie, parfois atteinte blépharo-conjonctivale.

C'est ici que l'on rencontre fréquemment des foyers infectieux à distance (amygdales, glandes anales) chez le malade.

CHAPITRE V

LES PHENOMENES D'AUTO-IMMUNITE

Le terme de maladie auto-immune désigne des maladies déterminées ou entretenues par des réactions immunitaires se développant à l'encontre de certains éléments normaux des tissus ou organes.

Cette définition implique une absence ou rupture de tolérance naturelle de l'organisme vis à vis de ses propres constituants.

En effet, la réaction auto-immune peut résulter (cf. schéma p. 84) :

- * soit d'une absence de tolérance naturelle vis à vis d'un antigène séquestré : c'est le cas du tractus uvéal, du testicule, de la myéline, des cellules et sécrétions thyroïdiennes, qui sont normalement à l'abri du système immunitaire.

- * soit d'une rupture de l'état de tolérance immunitaire :
 - d'origine antigénique :
 - . des substances endogènes sont modifiées par des agents viraux, microbiens ou chimiques,

induisant une spécificité antigénique nouvelle.

- une substance exogène virale ou bactérienne possède des déterminants antigéniques très voisins de constituants endogènes, entraînant indirectement une réaction dirigée contre les cellules hôtes.

Les phénomènes d'auto-immunité sont complexes dans leur pathogénie puisqu'ils associent bien souvent les mécanismes des quatre types d'hypersensibilité que nous avons précédemment décrits ; les "auto-antigènes" suscitent l'apparition d'anticorps circulants et/ou de réactions d'hypersensibilité retardée. Cependant il faut souligner le fait qu'une maladie avec anticorps n'est pas nécessairement une maladie auto-immune. (86)(125).

Si la notion de maladie auto-immune est apparue en pathologie humaine au début de ce siècle, ce n'est qu'au milieu de ce dernier que l'on a pu identifier et décrire des états similaires chez nos Carnivores domestiques et chez la souris en particulier, pour ensuite les comparer de façon significative à ceux de l'homme, sur la base d'arguments histologiques, sérologiques, cliniques (expérimentaux ou spontanés) et thérapeutiques. (45).

Nous nous sommes plus particulièrement attachés aux maladies suivantes :

- dans les atteintes systémiques :
 - lupus érythémateux disséminé (L.E.D.)
 - polyarthrite rhumatoïde
 - périartérite noueuse
- dans les atteintes spécifiques d'organes :
 - anémie hémolytique auto-immune (A.H.A.I.)
 - purpura thrombocytopénique idiopathique
 - thyroïdite lymphocytaire
 - encéphalites allergiques

Dans un but de clarté et de concision, nous avons réuni ci-contre dans le tableau n° 5, les caractéristiques de ces maladies, concernant les signes cliniques, les types de réactions immunitaires mis en jeu, les caractéristiques immunologiques, l'incidence, l'étiologie et le diagnostic de laboratoire, puis nous avons relaté quelques données et hypothèses récentes à propos de certains états auto-immuns :

1) - Lupus érythémateux disséminé (88)(89).

Il s'agit de l'existence hypothétique d'un gène lupogène dans les lymphocytes de certains sujets, capable après dérégulation d'origine virale ou chimique, d'induire la synthèse d'anticorps anti-nucléaires circulants. Ces derniers formeraient des immunocomplexes circulants après rencontre de DNA issu de tissus morts ou lésés. (89). (cf. schéma "théorie du gène lupogène" p. 88).

Cette hypothèse est séduisante à plus d'un titre :

- elle tient compte de l'étiologie du L.E.D.
- elle est compatible avec les mécanismes pathogéniques connus dans le L.E.D.
- elle fournit une explication plus génétique qu'immunologique dans la synthèse des anticorps antinucléaires.
- elle se vérifie expérimentalement chez l'animal.(89).

2) - Anémie hémolytique auto-immune (72)(76)(123)(125).

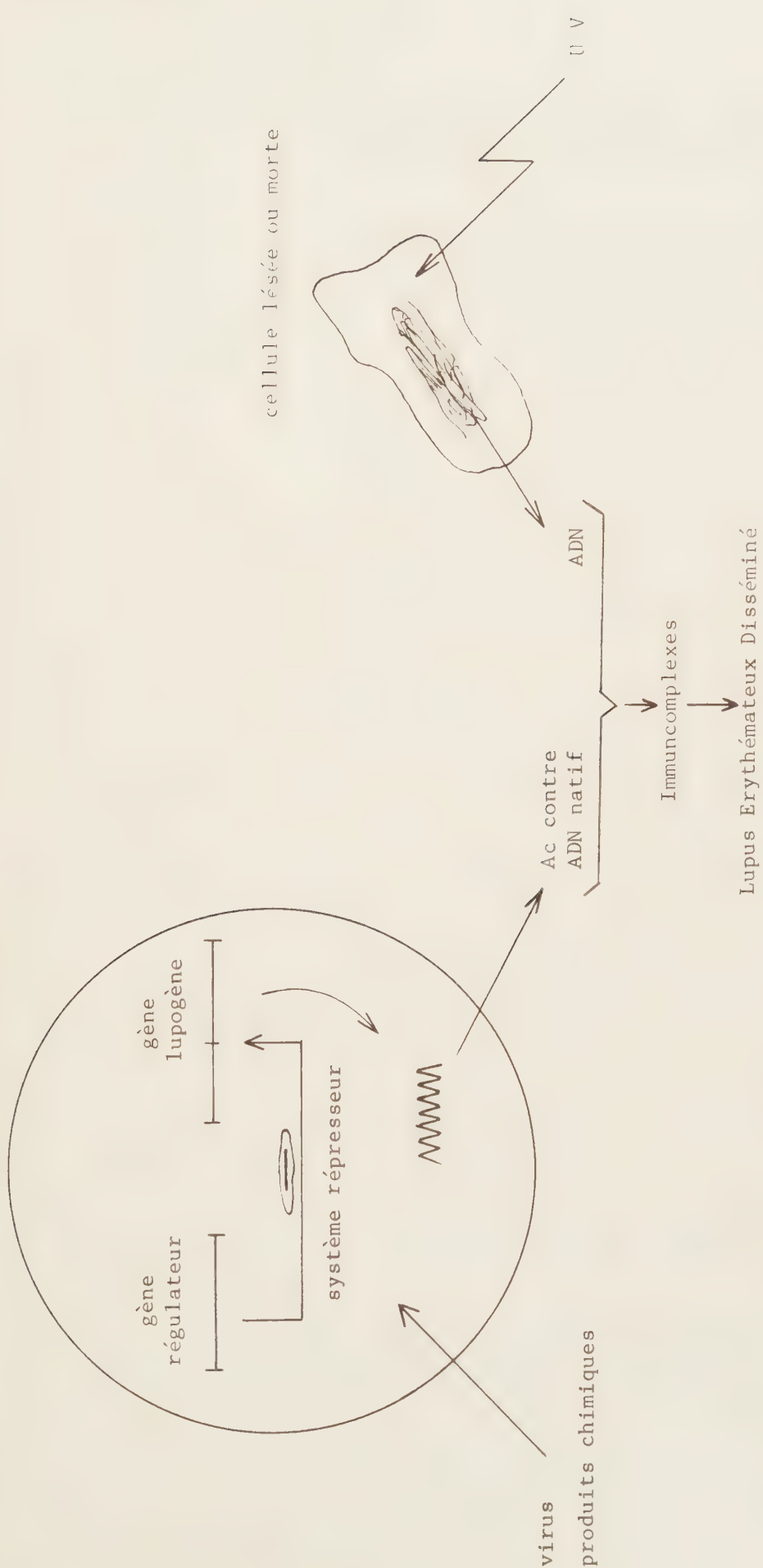
Il s'agit :

a - de la capacité des auto-anticorps à fixer le complément, et de ses répercussions sur la gravité et la vitesse du système hémolytique. En effet :

- * si l'anticorps (IgG ou IgM) fixe le complément, ce dernier s'active très vite pour aboutir à C_9 et ainsi provoquer une lyse intravasculaire rapide et massive des globules rouges.
- * si l'anticorps (IgM) ne fixe pas le complément, la

	C L I N I Q U E	H S	A N T I C O R P S
LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ	anémie inconstante thrombocytopénie glomérulonéphrite albuminurique polyarthrite signes cutanés : dermite alopécique (rare) atteintes cardiaque, pleurale, artérielle	} II } } III } } IV }	<u>Ac antinucléaires</u> -- { Ac antiplaquettaire + { Ac antiérythrocytaire { Ac antithyroïdiens { R F parfois gammopathie monoclonale
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	boiterie polyarthrite progressive et symé- trique	} III } IV }	<u>R F</u> ----- parfois anticorps antinucléaires
PERIARTERITE NOUEUSE	(86) vascularite thrombose vasculaire (rénale surtout)	} III } IV	
ANÉMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE	syndrome anémique régénératif syndrome hémolytique préhépatique purpura thrombocytopénique (2/3) hyperthermie, malaises, diarrhée splénomégalie hépatomégalie	II	<u>Ac antiérythrocytaire</u> fixés sur les G.R. IgG chaudes
THROMBOCYTOPÉNIE AUTO-IMMUNE	purpura thrombocytopénique (pétéchies, ecchymoses) spléno- et adénomégalie	(137) <u>homme</u> hum. + tiss. <u>chien</u> hum.+? tiss.	<u>Ac antiplaquettaires</u> (contre la membrane)
THYROIDITE LYMPHOCYTAIRE	syndrome hypothyroïdien : - sensation de froid au toucher - léthargie - infécondité - alopécie parfois syndrome hyperthyroïdien	III IV	<u>Ac antithyroïdiens</u> co - thyroglobuline hom - colloïde non iodée - Ag microsomaux de cellules épithéliales acinares.
(87) ENCEPHALITE	paralysies, convulsions, troubles psychiques	IV	<u>Ac anti-myéline</u>

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	I N C I D E N C E				E T I O L O G I E
	AGE	SEXE	ESP.	RACE	
(86) ----> Immunofluorescence } -> voir ci-dessous Coombs direct positif pendant les crises Cellule L.E.	2-8	♀ > ♂ +	CN		génétique infectieuse (virus, bactéries) thymus (86) voir Théorie du gène lupogène (89)
(90) -> { R F test (GR-latex) { ou { Rose-Waller Test	3-8		CN CT=0	Shet-land	?
Diagnostic histologique			CN CT		séquelle de maladie virale ?
(76) Coombs direct positif fausses réact. négat.: - impuretés - seuil de sensibilité - dissociation Ac-GR	2-8	♀ > ♂ ♂ > ♀ +	CN >> CT		I = idiopathique -----> L.E.D. II = secondaires : { - drogues { - affections virales, bactériennes, mycosique (histoplasmose) { - L.E.D. { - hémopathies malignes
P F ₃ Test (137)		♀ > ♂ +			
----> hémagglutination ----> immunofluorescence -> { fixation du complément -> { test de cytotoxicité			CN	Beagle	génétique (87)(89) traumatique } infectieuse } (30) expérimentale (55)
Immunofluorescence indir. M.I.F. Test			CT=0		post-infectieuse (Carré) post-vaccinale (rage) expérimentale



lyse est extravasculaire, plus lente ; l'érythrophagocytose est le résultat de la sphérocytose.

b - de la nature respective des antigènes chez le chat et le chien, à la lumière du test de COOMBS indirect. En effet, si pour les deux espèces le test de COOMBS direct est toujours positif dans l'A.H.A.I., le test indirect par contre est le plus souvent positif chez le chien, mais négatif chez la chat, indiquant que :

- * chez le chien, l'auto-anticorps est dirigé contre un antigène présent sur les érythrocytes normaux.
- * chez le chat, l'auto-anticorps est dirigé contre un antigène érythrocytaire spécifique ou modifié, non présent sur les globules rouges normaux du chat.

3) - En dermatologie,

A propos de certaines dermites alopéciques apparaissant chez des chiennes lors des chaleurs ou d'une pseudogestation, CHAMBERLAIN (30)(37) avance l'hypothèse de troubles glandulaires responsables d'états d'auto-immunité à répercussions cutanées.

En outre, cet auteur indique :

a - une prédisposition certaine de sujets atopiques, qui offrent une tolérance faible aux protéines étrangères, en particulier lors d'aberrations ou excès hormonaux.

b - chez des chiennes atteintes de pseudogestation, la possibilité d'une sécrétion hormonale sous forme macromoléculaire non reconnue par le système immunitaire.

c - plus rarement chez le mâle une étiologie traumatique ou infectieuse avec libération d'antigènes séquestrés dans les testicules.

Il y aurait intervention de phénomènes humoraux ou de phénomènes tissulaires, ou des deux simultanément.

En dépit de connaissances étiologiques précises, l'appréciation exacte de l'incidence et de la fréquence des états auto-immuns chez le chat et le chien nécessiterait l'emploi courant de méthodes de laboratoire plus sophistiquées et pour cela de réactifs (sérum et éléments figurés) homologues.

Ces méthodes permettraient en outre de préciser beaucoup de diagnostics difficiles à poser par les seuls faits cliniques.

TROISIEME PARTIE

DIAGNOSTIC DES ETATS ALLERGIQUES

I - INTRODUCTION

En matière de diagnostic d'allergie, plusieurs éléments méritent d'être pris en considération :

- L'allergie est d'expression clinique très variée et souvent déroutante pour le clinicien. Elle oblige celui-ci à adopter une démarche à la fois prudente, modeste, rigoureuse et objective. L'expérience revêt une importance toute particulière dans la pratique allergologique, tant du point de vue diagnostique que dans l'établissement des traitements.

- Théoriquement, tout organe ou tissu est susceptible d'être le siège d'un processus immunopathologique, mais chez les Carnivores, notre attention doit être attirée essentiellement sur la peau, qui semble être l'organe cible principal.(37).

- En dermatologie, la fréquence des affections allergiques égale celle des atteintes purement parasitaires, bactériennes, endocriniennes ou carencielles.

Nous étudierons successivement les éléments qui permettent de poser ou d'écarter le diagnostic d'état allergique, puis la recherche des agents responsables, et enfin quelques aspects plus modernes de l'investigation allergologique avec une mention spéciale concernant le diagnostic de la tuberculose chez les Carnivores.

II - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'ALLERGIE

Il faut toujours veiller à ne pas confondre allergie d'une part, et intolérance primitive ou phénomène irritatif d'autre part. Cette distinction est valable pour des substances pouvant être inhalées, ingérées ou mises en contact avec la peau.

Il s'agit ensuite d'écarter ou de confirmer la possibilité

d'affections parasitaires (cutanées ou intestinales), d'insuffisances organiques spécifiques (hépato-rénales, digestives), ou de carences nutritionnelles (vitamines, acides gras essentiels), et d'évaluer éventuellement leur part de responsabilité dans le processus morbide.

Le diagnostic différentiel d'allergie exige beaucoup de temps, d'attention et de méthode. Il repose sur une minutieuse anamnèse qui implique une collaboration active du propriétaire de l'animal, un examen clinique dépourvu de toute idée préconçue, et appuyé sur des contrôles de laboratoire appropriés. Il est bon d'établir une fiche de renseignements très complète.

A - L'EXAMEN CLINIQUE

L'attention doit être portée essentiellement sur les points suivants :

* état général :

- existence ou non de prurit
- aspect de la robe : alopecie, poils clairsemés, ternes
- allure des lésions cutanées

* examen de la tête :

- yeux
 - . conjonctive : congestion, oedème (aigü)
conjonctivite folliculaire (chronique)
 - . cornée : kératite aigue ou chronique
 - . tractus uvéal
 - . cristallin : cataracte
 - . paupières : oedème, congestion, ulcérations, épaississement, pigmentation.
- nez : aspect du jetage, existence d'ulcérations, de crises d'éternuements.
- bouche : tartre dentaire, pyorrhée alvéolo-dentaire, gingivite, amygdalite.
- oreilles : suppuration, ulcérations, hyperplasie.

* . espaces interdigitaux : humidité, rougeur, irritation, infection, lésions de léchage.

* examen de la région périnéale (idem)

- * examen des ganglions lymphatiques superficiels
- * palpation abdominale
- * examen rectoscopique (parasites, ulcérations)
- * auscultation thoracique (intéressante chez de vieux allergiques).

Un syndrome hémolytique, un purpura, une glomérulonéphrite, une polyarthrite, une dermite eczémateuse, associés ou non, pourront toujours amener à penser à la possibilité d'un processus auto-immun et à réaliser une recherche plus approfondie dans cette direction.

B - L'ENQUETE

Elle porte sur :

- * la durée et l'ancienneté des signes.
- * le caractère récidivant (saisonnier ou autre rythme).
- * la concomitance avec d'autres signes.
- * l'efficacité des traitements antérieurs (corticoïdes, anti-histaminiques, désensibilisation).
- * la recherche de maladies antérieures
- * l'habitat de l'animal :
 - litière
 - plantes, mobilier, peintures, produits d'entretien, nature du sol.
 - cohabitation avec d'autres animaux
 - type de chauffage
- * profession du propriétaire.
- * produits de toilettage, harnachement.
- * alimentation (nature, corrélation avec l'apparition de signes).
- * prise de médicaments en cours ou anciennes.

C - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- * à partir de la peau :
 - grattage pour recherche parasitaire (gales, champignons) ou de débris divers (végétaux).
 - biopsie
 - cultures
- * analyse de sang
 - évaluation hépato-rénale élémentaire : urée, transaminases, créatinine.
 - rapport albumine-globuline.
 - éosinophilie
 - histaminémie

Ces trois derniers éléments sont significatifs mais non pathognomoniques.(36)(58)(97).
- * analyse des urines :
 - examen cytobactériologique
 - glycosurie
- * analyse des selles : parasitaire et microbienne.
- * examen du jetage nasal :
 - recherche d'éosinophiles (processus aigü), de lymphocytes et monocytes (affection chronique).

Toutes ces données doivent orienter la recherche spécifique ultérieure, c'est à dire celle de l'allergène (ou des allergènes) responsables de la maladie en cours.

III - LA RECHERCHE DE L'ALLERGENE.

Nous étudierons successivement dans ce chapitre l'intradermoréaction, l'épidermoréaction et les tests de provocation.

A - L'INTRADERMOREACTION (11)(18).

1) - Buts

Ce test sert essentiellement à dépister des états d'hyper-sensibilité immédiate, mais une lecture tardive révèle également des réactions retardées.

Il est à la fois étonnant et dommage de constater que ce test, utilisé depuis si longtemps dans notre profession pour le dépistage de la tuberculose bovine, n'est que très peu employé, et depuis peu de temps, pour la recherche des allergies en pratique vétérinaire courante.

2) - Avantages

L'intradermoréaction est le test le plus fiable et le plus facilement reproductible parmi les différents procédés de diagnostic allergique cutanés. Facilement lisible, il donne à la fois une bonne estimation qualitative et quantitative.

Contrairement à ce qui se produit chez l'homme, on n'observe pratiquement pas d'accidents graves au cours de la réalisation de ce test.

Toutes ces raisons font que l'intradermoréaction est un procédé de choix dans le diagnostic allergologique chez les Carnivores, même si sa réalisation technique est difficile.

3) - Choix des allergènes

Ce choix doit être guidé par les étapes de recherche précédemment décrites.

On utilise dans un premier temps des extraits polyallergéniques (ex.: pollens de graminées), puis on teste les allergènes isolément en fonction des premiers résultats.

Il est nécessaire de bien connaître la flore et les moisissures régionales, tant pour le choix des allergènes que pour l'interprétation des tests, surtout lorsqu'on utilise des extraits polyallergéniques.

On se sert au départ d'extraits aqueux à la concentration de 1000 PNU/ml (STALLERGENES pour diagnostic ND. - Laboratoire des Stallergènes).

Nous n'entrerons pas dans les détails de la réalisation technique du test ; la littérature la décrit abondamment (11)(13)(17)(18)(36)(93). Nous dirons simplement qu'elle demande beaucoup de soins et d'attention, qu'il est commode de procéder à une anesthésie générale de courte durée à l'aide d'un barbiturique, et qu'il faut veiller à ne pas irriter la peau du patient lors de sa préparation.

Nous nous attacherons davantage aux défaillances de l'intradermoréaction et à l'interprétation qu'il faut donner à celles-ci, compte tenu des signes cliniques et de l'anamnèse.

4) - Défaillances de l'intradermoréaction

a - Défaillances vraies par excès :

- * l'animal est sensibilisé à l'allergène testé mais non allergique cliniquement. En effet, l'intradermoréaction décèle la présence d'IgE spécifiques d'un antigène, mais il n'y a pas obligatoirement allergie vis à vis de cet allergène.
- * Il y a une réaction croisée ; l'allergène testé n'est pas seul responsable ou n'est pas du tout responsable de l'état d'hypersensibilité.(13)(17)(68).

b - Défaillances vraies par défaut :

- * Le taux de réagines spécifiques chez l'animal n'est pas assez élevé :
 - soit que le sujet est testé au mauvais moment, lors d'une allergie saisonnière.
 - soit que le sujet se trouve en début de sensibilisation, l'allergie étant très récente.
- * L'animal se trouve dans la phase d'anergie ; il s'est désensibilisé et n'est plus allergique cliniquement.

c - Pseudodéfaillances par excès :

- * Solvant irritant
- * Concentration de l'allergène trop élevée, donnant une réaction positive non spécifique.
- * Peau irritée au cours de sa préparation.

d - Pseudodéfaillances par défaut :

* Mauvaise réalisation de l'injection :

- air resté dans la seringue
- injection sous-cutanée

* animal sous traitement anti-inflammatoire, antihistaminique ou tranquillisant (dérivés de la phénothiazine à effets antihistaminiques).

* Allergène trop dilué ou en trop faible quantité :

- soit isolément,
- soit parce qu'il fait partie d'une préparation poly-allergénique.

5) - Interprétation (79).

Nous pouvons la résumer selon les modalités suivantes :

a - L'intradermoréaction est positive et elle concorde avec les autres données : le sujet est allergique à la substance testée. On peut procéder à un traitement désensibilisant, mais il faut penser à la possibilité d'une polysensibilisation.

b - L'intradermoréaction est positive mais ne correspond pas aux autres données : il s'agit d'une erreur par excès (voir paragraphe précédent).

c - L'intradermoréaction est négative ; l'allergène responsable n'a pas été testé ou alors il peut s'agir d'une erreur par défaut (cf. § précédent).

B - L'EPIDERMOREACTION = "PATCH - TEST" .

Ce test sert à dépister des allergies de type retardé. Il serait utile chez les Carnivores pour la recherche des allergènes responsables de dermites de contact. Il n'est en fait pas employé, en raison de la difficulté à faire garder des dispositifs collés par le patient et du manque de standardisation de la technique (nature et concentration des allergènes).

On lui préfère de loin les tests de provocation (132) :

C - TESTS DE PROVOCATION (10)(35)(80).

Les tests de provocation peuvent être effectués seuls, ou guidés par les résultats de l'intradermoréaction. Ils sont faciles et intéressants dans leur interprétation mais nécessitent une étroite collaboration du propriétaire de l'animal.

On les utilise dans les cas suivants :

- allergie à un pneumallergène.
- dermites de contact
- allergie alimentaire

Le principe général, simple, consiste à soustraire pendant un certain temps le sujet à l'allergène soupçonné, quelque'il soit, puis à l'exposer de nouveau à ce dernier.

IV - ASPECTS MODERNES DE L'INVESTIGATION ALLERGOLOGIQUE

A - LE DIAGNOSTIC ALLERGIQUE DE LA TUBERCULOSE

Les inconvénients du BCG Test (interprétation et sensibilisation de l'organisme), les résultats irréguliers et contestables de la tuberculination et des diagnostics sérologiques chez les Carnivores ont amené certains auteurs à rechercher parmi les techniques de l'immunologie moderne, des méthodes de meilleure fiabilité basées sur les tests lymphocytaires ; il s'agit des tests de transformation lymphoblastique (TTL) et d'inhibition de la migration des macrophages (MIF Test).

1) - Le T.T.L. (63)(94)(103).

Le T.T.L. vise à montrer la sensibilisation de lymphocytes T vis à vis d'un antigène donné, traduite par une transformation des petits lymphocytes en lymphoblastes. Cette transformation est révélabale par deux techniques principales :

- a - recherche après coloration de May-Grünwald-Giemsa de la modification morphologique des lymphocytes sensibilisés par l'antigène spécifique. Cette méthode a pu donner de bons résultats chez des chats inoculés expérimentalement. (94)(116).

b - recherche du pourcentage d'incorporation de la thymidine tritiée dans l'ADN des lymphocytes sensibilisés, par comptage Geiger.

Ce test, plus précis et utilisé chez l'homme, devrait pouvoir s'appliquer au diagnostic de la tuberculose des Carnivores. Il est plus apte que l'intradermoréaction à détecter une allergie faible ou résiduelle.(103).

2) - Le M.I.F. Test. (116).

Ce test consiste à révéler l'élaboration par les lymphocytes sensibilisés, stimulés par l'antigène spécifique, d'une lymphokine, facteur capable d'inhiber la migration des leucocytes.

Les résultats obtenus par ce procédé sont décevants : de technique complexe et de coût élevé, le test ne s'est montré dès les premiers essais ni spécifique, ni fidèle ; il ne semble pas voué à un avenir favorable.

B - AUTRES DOMAINES

1) - T.T.L. et M.I.F. Test.

Ces tests primitivement essayés chez les Carnivores pour le diagnostic de la tuberculose, pourraient servir à la recherche de tous les allergènes comme celà se fait déjà en Médecine humaine (allergie médicamenteuse, allergie microbienne)(71)(83). Ce domaine reste malheureusement tout à fait inexploré chez nos Carnivores domestiques.

2) - Dosage des Immunoglobulines E

On peut distinguer parmi les méthodes de dosage des IgE :

a - des tests mesurant le taux des IgE sériques sans indication de responsabilité allergénique. Ils ne sont donc pas spécifiques et permettent seulement de révéler ou confirmer un état atopique.

1- Immunodiffusion radiale de MANCINI sur agar :

Les IgE du sérum à tester rencontrent les anti-IgE du sérum contenu dans la gélose. La sensibilité de la méthode est faible, de l'ordre de 600 ng/ml.

2- Méthodes radio-immunologiques

+ méthode de ROWE :

Elle dérive de celle de MANCINI par utilisation d'un sérum marqué à l'iode 131. Il s'agit d'une radio-immunodiffusion. La sensibilité se situe aux environs de 50 ng/ml.

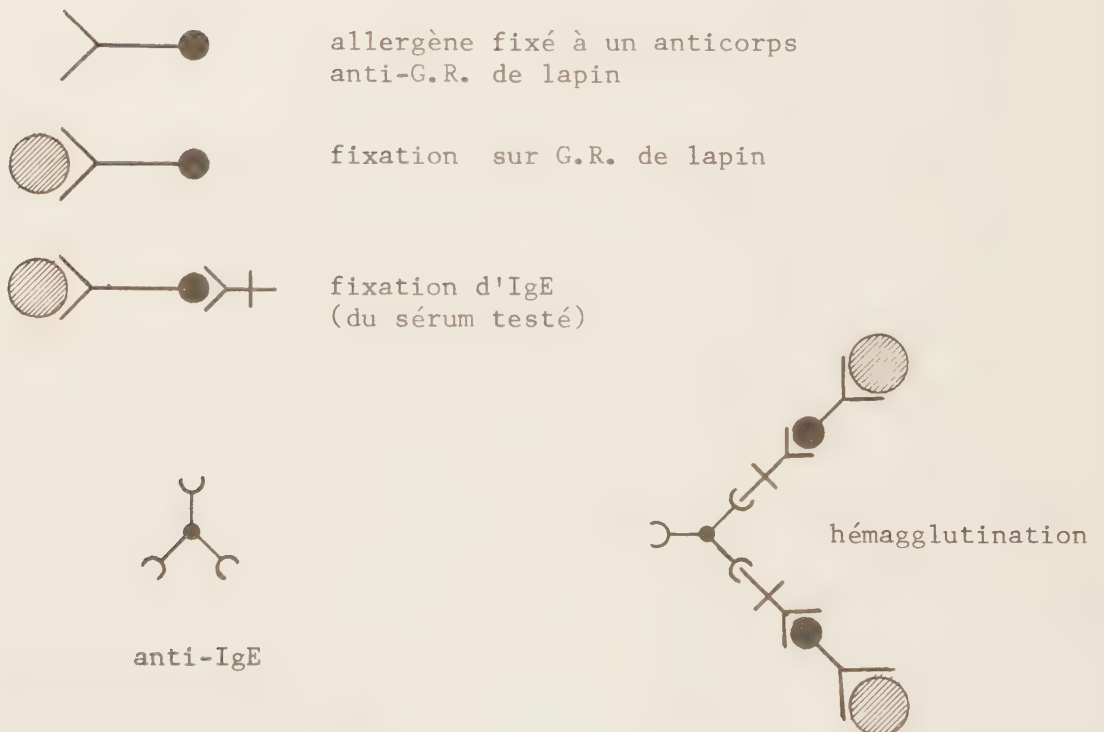
+ R.I.S.T. (Radio-immunosorbent Test)

C'est une réaction de compétition entre une IgE marquée et le sérum à tester, vis à vis d'un anticorps anti-IgE fixé sur des billes de Séphadex. Sensibilité : 1 ng/ml.

b - des tests permettant de mesurer l'évolution des taux d'IgE vis à vis d'un allergène déterminé :

1- R.C.L.A.A.R. de COOMBS (Red-Cell-Linked Antigen-Antiglobulin-Reaction)

Il s'agit d'une réaction d'hémagglutination(indirecte) :



2- R.A.S.T. (Radio-allergosorbent Test)

.....

On provoque lors de ce test la fixation de l'IgE spécifique contenue dans le sérum à tester, sur un support Séphadex, puis on identifie celle-ci à l'aide d'un sérum anti-IgE marqué à l'iode radioactif. Il s'agit donc encore ici d'un test radio-immunologique.

Ces tests sont très utiles lorsque l'intradermoréaction se révèle insuffisante.

Aussi élaborée et précise que soit une méthode de diagnostic allergologique, elle ne suffit jamais à elle seule pour déterminer de façon certaine la responsabilité d'un ou plusieurs allergènes.

L'interprétation de ses résultats doit toujours tenir compte de la clinique et de l'enquête.

Le test de provocation permet de vérifier directement in vivo et à coup sûr les résultats collectés par l'anamnèse et les différents tests allergologiques. Souvent d'ailleurs, en Médecine Vétérinaire, ce test de provocation pourra être suffisant et satisfaisant, utilisé seul, dans le cadre d'une recherche allergologique économique.

Q U A T R I E M E P A R T I E

TRAITEMENT DES ETATS D'HYPERSENSIBILITE

I - INTRODUCTION

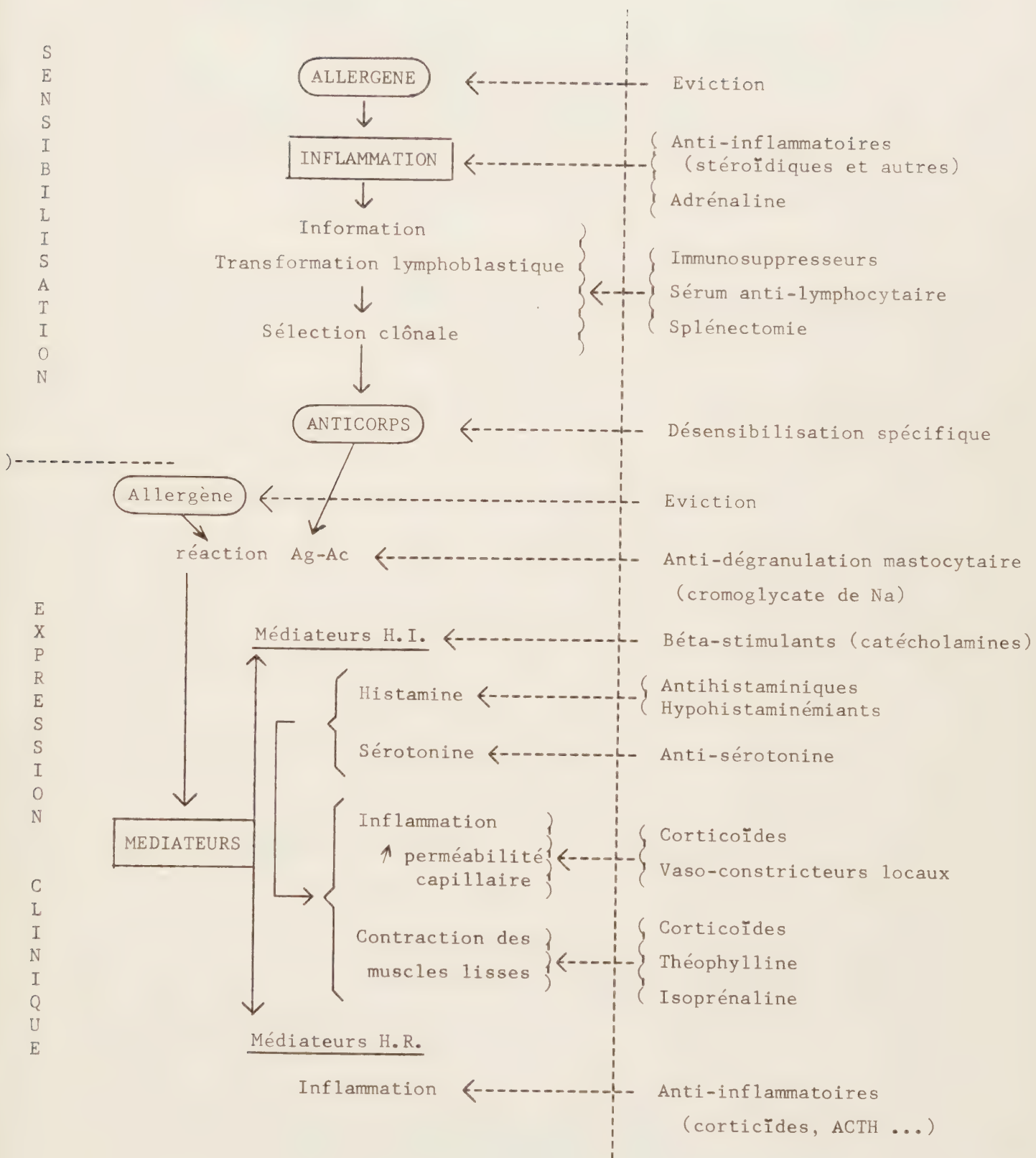
L'éviction de l'allergène constitue naturellement une méthode simple et logique de traitement étiologique spécifique, lorsqu'elle est possible.

En fait elle n'est applicable que dans certains cas particuliers, par exemple dans les allergies alimentaires ou médicamenteuses ; de plus elle n'est pas toujours suffisante pour l'obtention d'une régression rapide des symptômes.

Dans les autres cas, lorsque l'allergène est très répandu dans la nature (pollen) ou inhérent à l'habitat du sujet (poussière de maison), le traitement doit se baser sur la désensibilisation spécifique à visée curative et préventive, ou sur une chimiothérapie symptomatique non spécifique, ces deux moyens pouvant se superposer.

Les sites et moments d'action des différentes composantes thérapeutiques sont rassemblés schématiquement dans le tableau n° 6, en fonction du mécanisme général de la réaction allergique.

Nous étudierons successivement les moyens chimiothérapiques susceptibles d'entraver la réaction allergique, puis la désensibilisation spécifique, appelée encore hyposensibilisation ou accoutumance spécifique.

M E C A N I S M ET H E R A P E U T I Q U E

II - CHIMIOThERAPIE

La chimiothérapie ne réalise pas une approche entièrement satisfaisante dans le traitement des états allergiques car elle n'a pas de pouvoir curatif, et n'empêche pas la réapparition des symptômes après arrêt du traitement si l'allergène est encore présent.

Néanmoins son emploi demeure particulièrement intéressant :

- lorsqu'un allergène permanent ne peut être éradiqué (pollens, poussière de maison, allergies professionnelles chez l'homme, maladies auto-immunes), ou lorsqu'il est inconnu.

- lors d'exacerbation d'un syndrome allergique saisonnier (pollinose, pulicose allergisante).

- en complément de toutes les autres thérapeutiques anti-allergiques (évacuation de l'allergène, désensibilisation, cure d'un foyer infectieux, antibiothérapie, traitement antiparasitaire), et lorsque l'allergène est connu et suppressible, en vue d'obtenir une régression plus rapide des symptômes, de limiter la gravité des lésions et les self-mutilations.

- lors d'un choc anaphylactique ou sérique, en traitement d'urgence.

A - ANTIHIStAMINIQUES

1) - Mode d'action

Les antihistaminiques agissent en tant que compétiteurs de l'histamine libre vis à vis des sites récepteurs au niveau des organes cible. Leur action est donc essentiellement préventive et ne s'exerce pas sur la libération de l'histamine.

2) - Intérêt

Si les antihistaminiques ont un rôle et une efficacité bien établis dans le traitement des allergies à médiation humorale chez l'homme, leur utilisation en pratique canine reste marginale en raison de la médiocrité des résultats obtenus.

Ceci n'a rien d'étonnant lorsque l'on sait que l'histamine joue un rôle secondaire dans les états atopiques dans cette espèce (68). Il semble que d'autres médiateurs, en particulier des enzymes protéolytiques, auraient un rôle important dans la génèse du prurit chez le chien.

3) - Effets secondaires

L'emploi de la plupart des antihistaminiques est de plus limité par leur action dépressive sur le système nerveux central. Cet effet secondaire est moins indésirable si l'on souhaite provoquer simultanément une sédation chez un sujet atteint de prurit intense, et ainsi de prévenir ou amoindrir les self-mutilations.

Une autre substance, la tritoqualine (HYPOSTAMINE ND. ou 554 L) peut être rapprochée des antihistaminiques ; il s'agit d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase, enzyme qui permet la transformation de l'histidine en histamine.

Cette drogue, hypohistaminémiante, n'a pas d'effet dépressif sur le système nerveux central. La littérature ne fait pas mention d'essais thérapeutiques sur les Carnivores domestiques.

B - CORTICOIDES

L'efficacité remarquable des corticoïdes dans les différents types d'allergies justifie leur utilisation très large chez les petits animaux, mais elle ne doit pas faire oublier les incidents qui peuvent suivre une corticothérapie prolongée.

1) - Mode d'action

Comme le montre le tableau n° 6, les corticoïdes agissent à tous les stades de la maladie allergique.

On ne connaît pas exactement tous les mécanismes par lesquels les corticoïdes exercent leurs effets anti-allergiques, mais il est évident que leurs propriétés anti-inflammatoires y prennent un rôle de toute première importance.

Il est admis actuellement que ce rôle s'appuie sur un effet stabilisant sur les membranes cellulaires, permettant ainsi :

- un renforcement de la résistance capillaire, et donc une

diminution de la diapédèse, de la vaso-dilatation et de l'exsudation.

- la prévention de la rupture des lysosomes et de la dégranulation des mastocytes, et donc la libération des médiateurs.

D'autres mécanismes sont invoqués, en particulier :

- une diminution de production des anticorps, à forte dose.
- une diminution de l'activité du complément.
- un effet antilymphoïde, inhibant la migration des lymphocytes ; ce rôle serait important dans les allergies de type IV (dermites de contact)(126).

- une diminution du nombre de mastocytes ; cet effet n'a pas été montré directement chez le chien, mais les résultats satisfaisants obtenus par la corticothérapie dans le traitement des mastocytomes dans cette espèce plaident en sa faveur.(65).

2) - Mode d'administration

Les préparations à usage local sont d'un bon secours dans les dermites atopiques et dans les allergies par contact ; leur utilisation est dépourvue d'effets secondaires mais leur efficacité n'atteint pas celle du traitement systémique qu'il est généralement nécessaire d'associer.

L'utilisation d'un collyre contenant un corticoïde, dans le traitement des conjonctivites allergiques, doit toujours s'accompagner d'un examen attentif de la cornée avant et pendant le traitement, en vue de déceler un éventuel ulcère.

D'une manière générale, lorsqu'un traitement systémique est institué, il doit l'être à posologie et à durée minimales, dans le but d'éviter ou de limiter les effets secondaires.

3) - Effets secondaires

On peut considérer que les incidents sont de deux types :

a - incidents mineurs :
.....

- polydypsie, polyurie.
- polyphagie, gain de poids.
- oedèmes.

On pourra s'attacher à prescrire un régime riche en protéines, pauvre en glucides et en lipides.

b - incidents majeurs :
.....

Ils surviennent lors d'emploi de fortes doses, et dans les traitements à long terme.

- suppression de l'axe hypothalamo-surrénalien.
- tendance à l'hyperglycémie.
- activation d'affections latentes.
- accidents digestifs.
- ulcère cornéen, glaucome, cataracte.
- agranulocytose.
- asthénie musculaire, ostéoporose, inhibition de la croissance chez les sujets jeunes.

C - AUTRES SUBSTANCES

1) - Substances empêchant la dégranulation des mastocytes

- Cromoglycate de sodium (LOMUDAL ND.)
.....

Ce produit, de découverte récente, est utilisé essentiellement chez l'homme dans le traitement de l'asthme ; il s'est avéré toxique chez le chien, aux doses efficaces.

- D'autres substances sont actuellement à l'étude.

2) - Anti-sérotonines

Ces substances ont le même inconvénient que les antihistaminiques, à savoir qu'elles sont spécifiques du médiateur, et donc elles n'inhibent pas les effets des autres médiateurs libérés simultanément. Ce sont principalement la Cyproheptadine (PERIACTINE ND.) et le Méthysergide (DESERNIL ND.), cette dernière drogue ayant donné des résultats décevants chez le chien.(64).

3) - Anti-bradykinines et anti-SRSA.

Certains anti-inflammatoires non stéroïdiques (phénylbutazone, aspirine, phénamates) ont montré une activité anti-bradykinine et anti-SRSA en laboratoire, mais leur utilisation n'a pas connu un grand essor dans cette direction.

Cependant, ces mêmes anti-inflammatoires sont d'un emploi particulièrement intéressant lorsqu'on désire éviter un réveil infectieux, lors du traitement d'une allergie microbienne (staphylococcie cutanée, R.A.A.).

4) - Les bêta-stimulants.

On sait depuis longtemps que les stimulants du système bêta-adrénérique (catécholamines) et les alpha-bloquants (qui entraînent secondairement une augmentation de l'activité bêta), peuvent diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes.

On pense que ces substances agissent par augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire.(65).

Ici également, les recherches pourraient s'orienter vers l'obtention de dérivés dépourvus d'effets secondaires.

5) - Immunodépresseurs.

Toutes les substances utilisées dans la chimiothérapie des cancers ont un effet immunodépresseur et peuvent à ce titre être employées dans le traitement de certains états allergiques (type IV, maladies auto-immunes).

Cependant leur bénéfice est bien loin de compenser une toxicité très élevée, ne leur attribuant ainsi que des indications relatives, notamment celle de la résistance aux corticoïdes.

Nous citerons pour exemple l'Azathioprine (IMUREL ND.).

Cette revue rapide des principaux moyens chimiothérapeutiques à visée anti-allergique nous amène à considérer qu'en dépit d'un diagnostic étiologique précis ou que lors d'impossibilité d'éviction

d'un allergène, le clinicien se voit incontestablement tributaire de la corticothérapie.

En tout état de cause, celle-ci sera administrée à dose minimale, pendant le minimum de temps, sachant que les dangers de cette thérapeutique sont à la mesure de son efficacité.

III - DESENSIBILISATION SPECIFIQUE

A - LES BASES IMMUNOLOGIQUES.

Le mécanisme de la désensibilisation spécifique (D.S.) se présente différemment selon le type d'allergie.

1) - Allergie humorale, de type I

Ce type d'allergie est le domaine privilégié de la D.S., mais le mécanisme de celle-ci n'est pas encore tout à fait élucidé.

Le principe est le suivant : l'injection répétée, en petites quantités dans l'organisme sensibilisé à un antigène connu, de ce même antigène, entraîne la formation de nouveaux anticorps dits "bloquants", qui se lient avec l'antigène de pénétration spontanée, l'empêchant ainsi de se combiner avec les IgE fixées sur les cellules, et la libération des médiateurs.

Ces anticorps sont circulants, et de type G ou M.

Certains auteurs font intervenir d'autres mécanismes d'action :

- diminution de la production des réagines spécifiques par le déséquilibre créé par l'antigène désensibilisant entre les différents types de cellules immunitaires (lymphocytes T).

- diminution de l'affinité des réagines pour les cellules cible :

- * soit par production de réagines spécifiques de moindre affinité,
- * soit par production de molécules IgE différentes qui entreraient en compétition avec les réagines spécifiques, au niveau des structures cellulaires de fixation.

- diminution de sensibilité des cellules cible :

- * soit par diminution du taux d'IgE spécifiques fixées,
- * soit par diminution de la sensibilité des cellules cible elles-mêmes.

2) - Allergie de type III

La D.S. est inutile voire aggravante dans ce type d'allergie.
(99).

3) - Allergie de type IV

Le mécanisme est spécifique, et il y a dépression des cellules immunocompétentes selon deux modalités :

- compétition par anticorps, ou facilitation : mécanisme peu probable.
- paralysie par surdosage antigénique, aboutissant à la tolérance immunologique ; cette paralysie s'obtient facilement avec la tuberculine.

B - CONDITIONS ET MODALITES D'UTILISATION.

La mise en oeuvre d'une désensibilisation spécifique nécessite plusieurs conditions indispensables à l'obtention éventuelle d'un résultat satisfaisant :

1) - Détermination du type d'allergie en cause, ou de leur association.

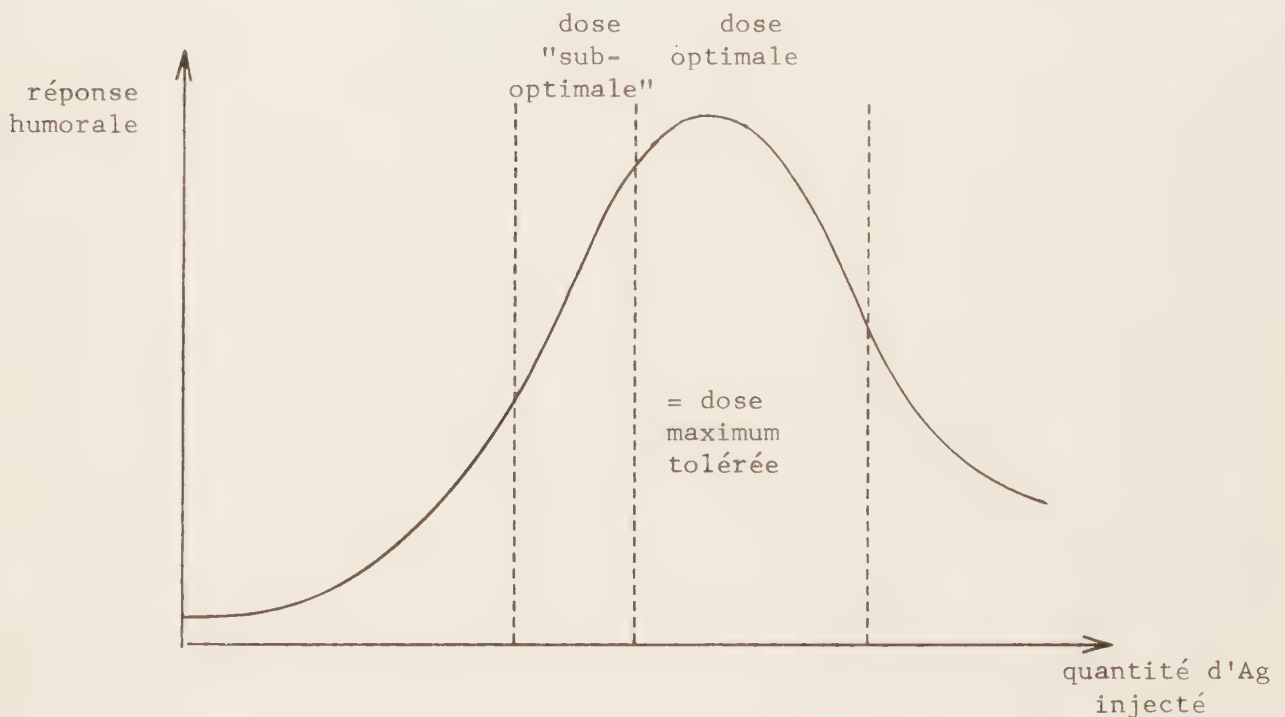
2) - Détermination de l'allergène ou des allergènes responsables, avec recherche de la hiérarchie de réponse, à la lumière des tests cutanés et des commémoratifs.

3) - Etablissement de la dose initiale à administrer.

Cette dose peut être évaluée à partir de l'intensité des réactions obtenues lors de la recherche des allergènes par les différents tests cutanés.

La dose initiale est 10 à 100 fois inférieure à la dose seuil qui provoque la réaction allergique cutanée.

La meilleure efficacité du traitement est obtenue à la "dose maximum tolérée" (34). En dessous de cette dose, la production d'anticorps est insuffisante ; au dessus de celle-ci on peut assister à des réactions allant du simple prurit local à une éruption généralisée avec prurit intense et abattement. (cf. courbe n° 3).



Courbe n° 3 - d'après CHAMBERLAIN (34).

4) - Mise en place d'un programme d'injections précis, en fonction de la présentation de l'allergène, puis des rechutes éventuelles.

5) - La nécessité de traiter simultanément les différentes composantes responsables de la réaction allergique, en cas de pluri-sensibilisation. (34).

Exemples :
.....

- association atopie - allergie alimentaire :

La détermination de l'allergène alimentaire et l'établissement d'un régime doivent précéder le traitement de la composante atopique.

- association atopie - allergie bactérienne :

L'hyposensibilisation sera dirigée simultanément contre l'allergène responsable de l'atopie et l'allergène bactérien, et sera complétée par une antibiothérapie adéquate et par la cure éventuelle du foyer infectieux.

- association atopie - hypersensibilité aux acariens :

- * dans le cas de la gale sarcoptique, la désensibilisation sera complétée uniquement par un traitement antiparasitaire.

- * dans le cas de la démodécie, l'expérience montre que le traitement se révèle beaucoup plus difficile, car l'affection se complique généralement de surinfection et d'hypersensibilité microbienne ; dès lors, le traitement comprendra :

- . une D.S. à l'antigène responsable de l'atopie.
- . une D.S. à l'allergène microbien.
- . un traitement antiparasitaire local et systémique.
- . une antibiothérapie locale et générale.

6) - Une participation et une compréhension totales de la part du propriétaire de l'animal, compte tenu des contraintes incombant à la nature même du traitement.

C - LES ALLERGENES : PRESENTATIONS - MODES D'EMPLOI.

Les allergènes à usage thérapeutique se présentent sous forme :

- d'extraits aqueux simples.
- d'extraits aqueux additionnés de propylène glycol.
- d'extraits allergéniques précipités par l'alun.
- d'émulsions.

Ces quatre présentations diffèrent par leur effet retard, leur mode et leur fréquence d'administration.

1) - Extraits aqueux

a - Extraits aqueux simples

Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 10.000 à 40.000 PNU/ml (Protein Nitrogen Unit/ml). La dose initiale est généralement de 1000 PNU (0,1 ml) ; les injections se font par voie intradermique selon le protocole indiqué dans le tableau ci-contre :

Semaines	Dose (ml)	
1	0,1	
2	0,2	
3	0,3	
4	0,4	
5	0,5	
6	0,6	
7	0,7	
8	0,8	
9	0,9	
10	1	
11 à 14	1	4 injections à 1 semaine d'intervalle
15 à 22	1	4 " à 2 " "
23 à 35	1	4 " à 3 " "
après 35	1	une injection par mois jusqu'à résultat satisfaisant.

Exemple de protocole de traitement désensibilisant à l'aide d'extraits aqueux simples d'allergènes.(34).

Cette méthode a le net désavantage de nécessiter des injections répétées à de courts intervalles, par absorption rapide de l'allergène, et de ce fait, elle est très peu utilisée en Médecine Vétérinaire.

b - Extraits aqueux au propylène glycol
.....

Le propylène glycol, additionné à l'extrait aqueux simple à raison d'une partie pour quatre, facilite le dépôt de l'allergène dans les tissus, et ainsi confère une action retard au mélange. Il est alors possible d'espacer les injections tout en augmentant les doses administrées, et d'obtenir un titre en anticorps plus élevé.

L'effet retard est d'environ deux semaines ; les injections se font par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

La dose initiale est de 8000 à 10.000 PNU, avec la possibilité d'utiliser quatre à six allergènes simultanément. La quantité d'allergène est augmentée de 2500 PNU à chaque injection.

Le protocole thérapeutique est indiqué dans le tableau ci-contre :

n° injection	n° semaine	PNU par allergène (X 1000)
1	1	10
2	3	12,5
3	5	15
4	9	15
5	13	17,5
6	21	17,5
7	29	20
rappels	si nécessaire	

Protocole de désensibilisation à l'aide d'extraits aqueux
d'allergènes dans le propylène glycol.(34).

Si nécessaire, des rappels peuvent être effectués en complément de ces sept injections, toujours à intervalles croissants. Lorsque cet intervalle atteint trois mois et que les signes cliniques ont disparu, le traitement peut être interrompu pendant une longue

période, voire arrêté définitivement si la désensibilisation est totale. Il est souvent nécessaire d'effectuer des rappels saisonniers, ou périodiques à intervalles très grands lorsque l'antigène n'est pas saisonnier.

c - Extraits allergéniques aqueux précipités dans l'alun.
.....

L'allergène est présenté en solution pyridinée, et précipité dans l'alun. Du point de vue effet retard, cette présentation se situe, avec la précédente, entre l'extrait aqueux simple et les émulsions, absorbées très lentement.

Huit allergènes ou davantage peuvent être utilisés simultanément, par mélange extemporané, de façon à obtenir une préparation unique contenant 500 PNU/ml de chacun d'eux.

La fréquence des injections et les doses administrées sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

n° injection	n° semaine	PNU/allergène
1	1	50
2	1	100
3	3	200
4	5	400
5	8	800
6	12	1500
7	16	3000
8	20	6000
9	24	10000

Protocole de désensibilisation réalisé à l'aide d'extraits
d'allergènes précipités dans l'alun.(34).

Chez certains sujets, il peut être nécessaire d'effectuer des injections supplémentaires, pour arriver à des doses d'allergènes de 20.000 PNU ou davantage.

Les extraits précipités par l'alun sont en fait le matériel allergénique le plus employé en Médecine Vétérinaire pour la D.S., par leur effet retard, la possibilité d'association de plusieurs allergènes, la rareté des accidents locaux ou généraux, et le caractère souvent satisfaisant des résultats.

d - Emulsions d'extraits aqueux dans l'huile ou d'extraits
.....
huileux dans l'eau.
.....

Ces émulsions sont douées d'une action retard très marquée, mais la possibilité d'installation d'abcès froids en limite l'utilisation. Deux à trois injections par saison sont suffisantes.

D - REACTIONS ACCIDENTELLES

Ces réactions sont relativement rares, et elles surviennent le plus souvent lors d'un surdosage en antigène.

Il peut s'agir de prurit plus ou moins étendu, d'érythème généralisé, d'éruptions urticariennes bénignes, d'oedème angioneurotique de la face, et très rarement de symptômes généraux de type choc anaphylactique, ou de malaises et d'abattement à apparition plus tardive (un à deux jours).

La possibilité de choc anaphylactique doit amener à effectuer la garde et la surveillance des sujets traités pendant l'heure qui suit une injection d'allergène.(12)(34).

Lors d'accident anaphylactique, il convient d'administrer immédiatement de l'adrénaline (1 mg), et en cas de persistance, de compléter le traitement par les antihistaminiques et les corticoïdes jusqu'à rémission définitive.

Lorsqu'une réaction est apparue, la dose ultérieure d'allergène doit être réduite en fonction de la sévérité des symptômes.

E - UTILISATION CONCOMMITENTE DES ANTIHISTAMINIQUES ET DES CORTICOÏDES

Plusieurs considérations doivent orienter le clinicien pour justifier l'utilisation éventuelle des antihistaminiques ou des corticoïdes en association avec le programme de désensibilisation spécifique ; ce sont :

- l'importance de la réaction inflammatoire.
- l'intensité du prurit.
- la tendance aux self-mutilations.
- la période nécessaire à l'établissement des anticorps bloquants.

La corticothérapie ne doit être employée que lorsqu'elle s'avère réellement indispensable, et pendant le minimum de temps (12), à doses décroissantes.

F - RESULTATS

Les résultats obtenus sont variables et se jugent d'après la fréquence des récurrences éventuelles, l'intensité des signes durant ces récurrences, et la diminution progressive de la consommation médicamenteuse.

MOREAU (99) indique que chez l'homme, ce sont les pneumallergies de type I qui bénéficient des meilleurs résultats (75%) ; dans les allergies de type IV, le pourcentage de réussite chute à 50% environ.

Sur un lot de 16 chiens traités, BACKER a obtenu une rémission définitive chez 10 sujets, nécessitant l'administration de rappels saisonniers ; 4 chiens n'ont pas répondu au traitement, tandis qu'un autre a rechuté la saison suivante, par sensibilisation à un nouvel allergène. Le taux de réussite s'élève donc à 75% dans cette série d'animaux.

Sur un lot de 100 chiens, CHAMBERLAIN a obtenu 72 réponses qualifiées de bonnes à excellentes, 14 réponses simplement favorables, et 14 échecs.

En résumé, la désensibilisation spécifique montre comme chez l'homme son efficacité, sous réserve d'une utilisation correcte. Elle justifie pleinement son emploi chez le chien en particulier dans la prévention et le traitement des états atopiques vis à vis desquels les moyens thérapeutiques classiques sont peu nombreux et toujours à action temporaire.

CONCLUSIONS

Les états d'hypersensibilité constituent un domaine vaste et relativement nouveau de la pathologie des Carnivores domestiques, tant du point de vue de la recherche étio-pathogénique, que des moyens de diagnostic allergologique.

Lors de manifestations allergiques " classiques ", dermites en particulier, l'association d'un bon examen clinique, d'une enquête approfondie, des tests d'intra-dermoréaction et de provocation, devrait dans la plupart des cas amener à établir un diagnostic allergologique valable. En dépit d'inconvénients incombant à toute investigation allergologique (durée, patience, collaboration du propriétaire de l'animal voire prix de revient et même possibilité d'échec), cette recherche intéressante éviterait la tentation de l'emploi trop systématique des corticoïdes. Les procédés modernes de diagnostic de laboratoire, plus sensibles, se montrent encore peu standardisés et trop coûteux en médecine vétérinaire courante.

Le T. T. L. offre un nouvel horizon au diagnostic allergique de la tuberculose des Carnivores, mais sa valeur demande encore à être confirmée.

Dans le domaine de l'auto-immunité, la recherche apporte des modèles, des éléments de comparaison et des moyens d'étude intéressants pour la pathologie humaine et animale. En ce qui concerne le dépistage de ces maladies, des difficultés existent dans l'emploi de tests de laboratoire nécessitant l'obtention d'antigènes tissulaires de référence spécifiques.

Vu :

LE DIRECTEUR
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

[Signature]
Le professeur
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon.

Vu :

LE DOYEN,

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'École Nationale Vétérinaire,

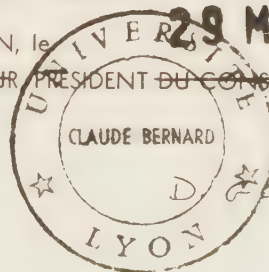
[Signature]

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

[Signature]

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 29 MARS 1978
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ LYON II



D. FERRAÏN

[Signature]

B I B L I O G R A P H I E

1. ABBOTT (R.N.).

Ocular allergies in dogs.

Vet. Med./ Small Anim. Clin. 1975, 70, 1085-1089.

2. AITKEN (I.A.) and MAC CUSTER (H.B.).

Immunological studies in the cat. III.- Attempt to induce delayed hypersensitivity.

Res. Vet. Sci. 1969, 10, 208-213.

3. ALLEN (H.L.) and NEWTON (C.D.).

Juvenile rheumatoid arthritis ; animal model : R.A. in the dog.

Am. J. Pathol. 1975. 81, 699-702.

4. AMOROSO (E.C.) and EBLING (F.J.).

Symposium on allergic and endocrine dermatoses in the dog and cat. II.- Hormones and skin.

J. small anim. Pract., 1966, 7, 755-775.

5. ANTOINE (D.), FRACHET (B.), PEYTRAL (C.).
 Indications de l'amygdalectomie.
 La Revue de Médecine 1976, 17, 1259-1262.

6. ARTHUR (R.F.) and SHELLEY (W.B.).
 The nature of itching in dermatitis skin.
 Annals Int. Med., 1958 49 900-908.

7. AUQUIER (L.).
 Les rhumatismes allergiques.
 Concours Médical, 1969, 91, 4429-4443.

8. AUSTIN (V.H.).
 Atopic skin disease in dogs.
 Modern veterinary Practice, 1976 57 355-361.

9. BACKER (B.B.) and STANNARD (A.A.).
 Dermatose allergique chez un chien.
 J.A.V.M.A., 1975 166, 500-501.

10. BACKER (E.).
 Food allergy in the cat.
 Feline Practice, 1975, 5, 18-26.

11. BACKER (E.).
 Allergy skin testing in the dog.
 J.A.V.M.A., 1966, 148 1160-1162.

12. BACKER (E.).
 Management of allergic diseases by hyposensitization.
 J.A.V.M.A. 1969, 154, 491-494.

13. BACKER (E.).
 Diagnosis and management of clinical allergy.
 J.A.V.M.A., 1970, 157, 1607-1615.

14. BACKER (E.).
Food allergy. Symposium on allergy in small animal practice.
Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 79-90.
15. BACKER (E.).
Fungal allergy. Symposium on allergy in small animal practice.
Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 119-124.
16. BACKER (E.).
Staphylococcal disease. Symposium on allergy in small animal practice.
Veterinary clinics of North America 1974, vol.4, n° 1, 107-117.
17. BACKER (E.).
Allergy, a professional challenge.
Vet. Med./ Small Anim. Clin., 1971 66, 978-980.
18. BACKER (K.P.).
Intradermal tests as an aid to the diagnosis of skin diseases in dogs.
J. small anim. Pract., 1971, 12, 445-452.
19. BEAUCHER (W.N.), GARMAN (R.H.), CONDEMI (J.J.).
Familial lupus erythematosus. Antibodies to DNA in household dogs
New England Journal of Medicine, 1977 17 982-984.
20. BEZIAN (J.H.).
Les états d'hypersensibilité.
Maroc Médical, 1974, 577 161-165.
21. BLAMOUTIER (J.) et GOULETQUER (J.).
Les sensibilisations humaines aux allergènes d'origine animale.
Economie et Médecine animale, 1971, 12, 217-223.
22. BOOTH (B.H.), PATTERSON (R.) and TALBOT (C.H.).
Immediate type hypersensitivity in dogs : cutaneous, anaphylactic and respiratory response to antigens.
J. Lab. clin. Med., 1970, 76, 186-189.

23. BOOTH (B.H.), TALBOT (C.H.) and PATTERSON (R.).
 Bronchial secretions in dogs with IgE mediated respiratory responses.
 Int. Arch. Allergy, 1971, 40, 639-642.

24. BORDAS (J.) et MALLET (J.-R.).
 Les mécanismes de la maladie allergique.
 Bordeaux médical, 1973, 6, 1061-1074.

25. BUELKE (D.L.).
 Hookworm dermatitis.
 J.A.V.M.A., 1971, 158, 735-739.

26. CAMPBELL (L.H.), OKODA (H.K.), LIPTON (D.E.).
 Chronic superficial keratitis in dogs : detection of cellular hypersensitivity.
 Am. J. Vet. Res., 1975, 36, 669-671.

27. CARRIG (C.B.).
 Fixed drug eruption in a dog.
 J. small anim. Pract., 1970, 12, 185-192.

28. CASEY (H.W.) and SPITTER (G.A.).
 Membranous glomerulonephritis in a dog infected with D. immitis.
 Veterinary Pathology, 1975, 12, 111-117.

29. CATCOTT (E.J.).
 Médecine canine. Paris, Vigot Ed., 1972.

30. CHAMBERLAIN (K.W.).
 Hormonal hypersensitivity in Canines.
 Canine Practice 1974, 1, n° 1, 18-25.

31. CHAMBERLAIN (K.W.).
 Clinical investigations and observations on canine allergy.
 J.A.V.M.A., 1969, 155, 1989-1994.

32. CHAMBERLAIN (K.W.).

Evaluation of the patient with allergic disease. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 17-27.

33. CHAMBERLAIN (K.W.).

Atopic dermatitis. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1. 29-39.

34. CHAMBERLAIN (K.W.).

Biological management of the allergic patient. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 65-77.

35. CHAMBERLAIN (K.W.).

Allergic contact dermatitis. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 147-152.

36. CHAMBERLAIN (K.W.).

Diagnostic methods in allergic diseases. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 47-56.

37. CHAMBERLAIN (K.W.).

A brief discussion of allergic diseases of other organs. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 175-186.

38. CHASTAIN (C.B.).

A screening test for canine atopic dermatitis.

Vet. Med./ Small Anim. Clin., 1975, 70 1315-1319.

39. CLARKE (P.B.).

Acute allergic response to penicillin.

Vet. Rec., 1960, 72, 1054.

40. CLERC (C.), HAMEL (J.L.), MARQUIS (M.).
Kératite superficielle chronique du Berger Allemand.
Rec. Méd. Vét. 1976 152, 645-652.

41. COCHRANE (C.G.), KOFFLER (D.).
Immune-complex disease in experimental animal and man.
Advan. Immunol. 1973, 16, 185-264.

42. CORBETT (R.), BANKS (K.), HINRICH (D.), BELL (T.).
Cellular immune responsiveness in dogs with demodectic mange.
Transplantation Proceeding, 1975, 7, 557-559.

43. CORDELIER (I.).
Immunologie à l'usage des étudiants en médecine et en pharmacie.
Lille, Crouan et Roques Ed., 1972.

44. CORDELIER-DOMBES (I.).
Immunologie médicale à l'usage des étudiants en médecine,
pharmacie et biologie.
Lille, Crouan et Roques Ed., 1975.

45. CRESTIAN (J.).
La pullicose allergisante des Carnivores.
Rec. Méd. Vét., 1972, 148, 225-245.

46. CRIEP (L.H.).
Allergy in veterinary medicine.
Vet. Med./ Small Anim. Clin., 1968, 63, 855-859.

47. CUMMINGS (J.F.) and DE LAHUNTA (A.).
Canine polyneuritis. Current Veterinary Therapy - V - Small
Animal Practice, 655-657.
Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.

48. CUMMINGS (J.F.), LORENZ (M.D.), DE LAHUNTA (A.), WASHINGTON (L.D.).
Canine brachial polyneuritis : a syndrome resembling
serum neuritis in man.
Cornell Vet., 1973, 63, 589-617.

49. DORCHIES (P.).
Les phénomènes immunologiques dans les Helminthoses.
Revue Méd. Vét., 1975, 126, 1237-1248.

50. DRY (J.), SCHULLER (E.).
Notions immunologiques nouvelles dans les maladies allergiques.
Vie Médicale, 1974, 55, 4029-4036.

51. DRYLL (A.), DE SEZE (S.).
Les médiateurs humoraux de l'immunité cellulaire.
Economie et Médecine animale, 1973, 14, 287-300.

52. EUZEBY (J.).
L'immunologie des Helminthoses.
Revue Méd. Vét. 1965, 116, 435-473.

53. EUZEBY (J.).
Les dermatoses parasitaires du chien.
Revue Méd. Vét., 1975, 126, 79-105.

54. EUZEBY (J.).
Cours de Mycologie Médicale comparée. "Les mycoses des animaux et leurs relations avec les mycoses de l'homme".
Paris, Vigot Frères Ed., 1969.

55. EVANS (T.C.), BEIERWALTES (W.H.), NISHIYAMA (R.H.).
Experimental canine Hashimoto thyroiditis.
Endocrinology, 1969, 84, 641-646.

56. FISCHER (C.A.).
Diseases of the uveal tract, uveitis and immunologically mediated ocular diseases. Current Veterinary Therapy - V - Small animal practice, 505-513.
Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.

57. GAAFAR (S.M.).
Immunology and allergy of demodectic mange. Symposium on allergy in small animal practice.
Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 125-132.

58. GARCELON (M.).

Mise en évidence du terrain allergique.

Concours Médical, 1971, 93, 7196-7202.

59. GARRICH (J.).

Feline infectious peritonitis and auto-immunity.

J.A.V.M.A., 1972, 160, 368-372.

60. GERVAIS (P.).

Réactions allergiques aux substances chimiques de composition définie.

Urgences en allergie, 160-169.

Allergie à la pénicilline, 170-182.

Paris, Flammarion Ed., 1 vol., 1968.

61. GOLD (W.M.), KESSLER (G.F.) YU (D.Y.C.), FRICK (O.L.).

Pulmonary physiologic abnormalities in experimental asthma in dogs.

J. appl. Physiol., 1972, 33, 496-501.

62. GREEN (C.E.), KRISTENSEN (F.), HOFF (E.J.), WIGGINS (M.D.).

Cold hemagglutinin disease in a dog.

J.A.V.M.A., 1977, 170, 505-510.

63. GUELFY (J.F.), FLORIO (R.), BERTRAND (Mme H.M.).

Sur une méthode possible de diagnostic allergique de la tuberculose des Carnivores domestiques : le T.T.L. ; premières investigations.

Revue Méd. Vét. 1974, 125, 351-354.

64. HADDI (J.).

Contribution à l'étude des anticorps anaphylactiques de type IgE chez le chien.

Thèse Doctorat Vétérinaire - Toulouse - 1974 - n° 93.

65. HALLIWELL (R.E.W.).

The immunology of allergic skin diseases.

J. small anim. Pract., 1971, 12, 431-442.

66. HALLIWELL (R.E.W.).

Auto-immune skin diseases in the dog.

Proceeding 6th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association, Amsterdam, 1977, 107-110.

67. HALLIWELL (R.E.W.), BLACKMORE (W.F.).

A case of immune-complex glomerulonephritis in a dog.

Vet. Rec., 1972, 90, 275-280.

68. HALLIWELL (R.E.W.) and SCHWARTZMAN (R.M.).

Atopic disease in the dog.

Vet. Rec. 1971, 89, 209-214.

69. HALLIWELL (R.E.W.), SCHWARTZMAN (R.M.), MONTGOMERY (P.C.), ROCKEY (J.H.).

Physicochemical properties of canine IgE.

Transplantation Proceeding, 1975 7, 537-543.

70. HALPERN (B.N.).

Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur, 1971.

71. HALPERN (B.N.), AMACHE (N.), LAGRUE (G.), HAZARD (J.).

Diagnostic de l'allergie médicamenteuse "in vitro" par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique.

Presse méd., 1967, 75, 461-465.

72. HATHAWAY (J.E.).

Auto-immune hemolytic anemia. Current Veterinary Therapy - V - Small animal practice, 350-352.

Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.

73. HENOCQ (E.), ANOUF (J.).

"Maladie sérique", d'origine streptococcique. Aspects immunologiques.

Nouvelle Presse méd., 1973, 2, 2478.

74. HEPZIG (D.J.).

Ascaris sensitivity in the dog. I - Isolation and characterization of an antigen.

J. Immunol. Methods, 1975, 5, 219-228.

75. HURIEZ (C.), MARTIN (P.), VANOVERSCHDELDE (M.).

Les dermites de contact d'origine végétale.

Gaz. méd. de France, 1966, 73, 3389-3407.

76. JAIN (N.C.) et Coll.

Auto-immune hemolytic anemia : a brief review.

Canine Practice, 2, 30-36.

77. JOSHI (B.C.), JAIN (N.C.).

Experimental immunologic thrombocytopenia in dogs : a study of thrombocytopoiesis and megakaryocytopoiesis.

Res. Vet. Sci., 1977, 22, 11-17.

78. KESSLER (G.F.), GOLD (W.M.).

Antigen induzierte Reflexbronchokonstriktion beim Hund.

Pneumologie, 1974, 150, 277-279.

79. KNOCHENHAUER (A.W.).

Management of allergic animals in veterinary practice.

Vet. Med./ Small anim. Clin., 1968, 63, 1044-1048.

80. KNOWLES (J.O.).

Provocative exposure for the diagnosis and treatment of certain canine allergies.

J.A.V.M.A., 1966, 149, 1303-1306.

81. KRAKOWKA (J.O.).

Source of immune complexes.

Vet. Rec. 1975, 97, 437.

82. KROHN (K.), MERO (M.), OKSAKEN (A.), SANDHOLM (M.).

Immunologic observations in canine interstitial nephritis.

Am. J. Pathol., 1971, 65, 157-162.

83. KY (N.-T.), HALPERN (B.N.), LAGRUE (G.), LANGLOIS (C.).

La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins appliquée à l'étude de l'allergie microbienne.

Presse méd., 1966, 74, 1119-1122.

84. LABORIE (F.) et LABORIE (R.).

Les rapports antigène-anticorps dans l'allergie tuberculinique, microbienne et alimentaire (étude expérimentale sur l'homme et l'animal).

Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1959, 14, 302-311.

85. LABORIE (F.), UKRAINSKY, LABORIE (R.).

La tuberculation intraveineuse chez l'homme et chez l'animal.

Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1952, 3, 22-44.

86. LAPRAS (M.) et OUDAR (J.).

Connaissances actuelles sur les maladies auto-immunes des animaux

Inf. Méd. Vét., 1971, 19, 236-272.

87. LAPRAS (M.), THIVOLET (J.), CASSAN (V.).

Les maladies auto-immunes. Données actuelles et recherches en cours.

Revue Méd. Vét., 1969, 120, 765-783.

88. LEWIS (R.M.).

Canine systemic lupus erythematosus. Current Veterinary Therapy V - Small animal practice, 375-377.

Philadelphia W.B. Saunders CO., 1974.

89. LEWIS (R.M.).

Spontaneous auto-immune diseases of domestic animals.

Internation. Rev. exper. Patholo., 1974, 13, 55-82.

90. LIPOWITZ (A.J.), NEWTON (C.D.).

Arthrite rhumatoïde du chien : revue des données de laboratoire.

Rec. Méd. Vet., 1976, 152, 629-638.

91. LOBIETTI (B.).

Cure d'une arthrite infectieuse résistante au traitement symptomatique, par amygdalectomie.

Animal de Compagnie, 1975, 2, 79-80.

92. LORENZ (M.D.).

Environmental allergens in small animal hypersensitivity disorders. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 41-46.

93. LORENZ (M.D.).

Allergic skin disease. Current Veterinary Therapy - V - Small animal practice, 395-401.

Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.

94. MARCELLOT (J.P.).

Contribution au diagnostic de la tuberculose du chat par le test de transformation lymphoblastique.

Thèse Doctorat Vétérinaire - Toulouse - 1973 - n° 66.

95. MASSON (T.A.).

Anaphylactic response to thiopentone in a dog.

Vet. Rec., 1976, 98, 136.

96. MOORE (D.J.).

Canine systemic lupus erythematosus : the disease, clinical manifestations and treatment.

J. South African Vet. Assoc., 1976, 47, 267-275.

97. MORAILLON (R.).

Dermites eczématiformes des Carnivores.

Animal de Compagnie, 1973, 30, 17-29.

98. MORAILLON (R.), COTARD (J.-P.).

Essai d'un nouveau corticoïde dans le traitement des dermites eczématiformes des Carnivores.

Animal de Compagnie, 1976, 11, 445-451.

99. MOREAU (A.F.).
Valeur de la désensibilisation spécifique.
Vie Médicale 1974, 55, 4013-4024.
100. MORRISON (W.I.), NASH (A.S.), WRIGHT (N.G.).
Glomerular deposition of immune complexes in dogs following natural infection with canine adenovirus.
Vet. Rec., 1975, 96, 522-524.
101. MULLER (G.H.).
Flea collar dermatitis in animals.
J.A.V.M.A., 1970, 157, 1616-1626.
102. MULLER (G.H.) and KIRK (R.W.).
Small Animal Dermatology.
Philadelphia W.B. Saunders Co., 1969.
103. NACEF (T.), GASTLI (F.), DU PASQUIER (P.), FREOUR (P.), COUDRAY (P.).
Modification de l'allergie tuberculinique après répétition des tests. Etudes par intradermoréactions (I.D.R.) et test de transformation lymphoblastique (T.T.L.).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, 1972, 49, 1-14.
104. NESBITT (G.H.), SCHMITZ (J.A.).
Contact dermatitis in the dog. A review of 35 cases.
J.A.V.M.A., 1977, 13, 155-163.
105. OSBORNE (C.A.), HAMMER (R.F.), RESNICK (J.S.), STEVENS (J.B.), YAND (B.L.), VERNIER (R.L.).
Natural remission of nephrotic syndrome in a dog with immune-complex glomerular disease.
J.A.V.M.A., 1976, 168, 129-137.
106. OSBORNE (C.A.), VERNIER (R.L.).
Glomerulonephritis in the dog and cat. A comparative review.
J.A.V.M.A., 1973, 9, 101-117.
107. OUDAR (J.) et RICHARD (Y.).
Les mécanismes des états d'hypersensibilité. Ars Veterinaria - Autour de la corticothérapie.
Paris, Galena Ed., 1975.

108. PATTERSON (R.), CHANG (W.W.Y.), PRUZANSKY (J.J.), PORTNEY (G.L.).
The immunologic response of dogs to soluble protein antigens.
J. Immunol., 1963, 91, 129-135.
109. PATTERSON (R.), PRUZANSKY (J.J.), CHANG (W.W.Y.).
Spontaneous canine hypersensitivity to ragweed -
Characterization of the serum factor transferring skin,
bronchial and anaphylactic sensitivity.
J. Immunol., 1963, 90, 35-42.
110. PEDERSEN (N.C.), WEISNER (K.), CASTLES (J.J.), LING (G.V.), WEISER (G.).
Noninfectious canine arthritis : the inflammatory, non-
erosive arthritidis.
J.A.V.M.A., 1976, 169, 304-310.
111. PEDERSEN (N.C.), POOL (R.C.), CASTLES (J.J.), WEISNER (K.).
Noninfectious canine arthritis : rheumatoid arthritis.
J.A.V.M.A., 1976, 169, 295-303.
112. PILET (C.) et THOMAS (B.).
Immunopathologie et médecine animale.
Economie et médecine animale, 1965, 6, 305-322.
113. PLECHNER (A.J.), SHANNON (M.).
Canine immune-complex diseases.
Modern Veterinary Practice, 1976, 57, 917-921.
114. PORTEOUS (J.R.), FISHER (J.M.), LEWIN (K.S.), TAYLOR (K.B.).
Induction of auto-allergic gastritis in dogs.
J. Pathol., 1974, 112, 139-146.
115. POVAR (R.).
Food allergy in dogs.
J.A.V.M.A., 1947, 111, 61-63.
116. PRAVE (M.), FAVIER (C.), JOUBERT (L.).
Sur l'application du test d'inhibition de la migration des
macrophages (MIF test) au diagnostic de la tuberculose des
Carnivores. Résultats préliminaires.
Bull. Soc. Vét. Prat. de France, 1976, 60, 1-9.

117. RAJKA (G.).

Studies in hypersensitivity to molds and staphylococci in prurigo Besnier (atopic dermatitis).

Acta dermatovener, 1963, 43 (suppl. 54), 43-102.

118. RENOUX (G.) et DE MONTIS (G.).

Place des IgE et des anticorps précipitants dans l'hyper-sensibilité humorale.

Rev. Prat., 1971, 21, 3337-3351.

119. ROCKEY (J.H.) and SCHWARTZMAN (R.M.).

Skin sensitizing antibodies : a comparative study of canine and human PK and PCA antibodies and a canine myeloma protein.

J. Immunol., 1967, 98, 1143-1151.

120. RYCKEWAERT (A.), PELTIER (A.), LERMUSIAUX (J.-L.), KUNTZ (D.).

Les réactions d'immunité retardée au cours de la poly-arthrite rhumatoïde.

Presse méd., 1970, 78, 1307-1308.

121. SAEGUSA (S.), SHIMIZU (F.) HASEGAWA (A.), USUI (K.).

Some chronical and immunological aspects on contracted kidney in cats.

Japanese J. Exp. Med., 1975, 45, 103-113.

122. SCHAPPENDEL (R.S.), VAN ERP (C.L.G.M.), GOUDSWAARD (J.), BETHLEEM (M.).

Cold hemagglutinin disease in a toy pinscher dog.

Tijdschr. Diergeneesk., 1975, 100, 445-460.

123. SCHALM (O.W.).

Auto-immune hemolytic anemia in the dog.

Canine Practice, 1975, 1, 18-25.

124. SCHERAGO (M.).

Bacterial allergy. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4 n° 1, 91-106.

125. SCHULTZ (R.D.).

Immunologic disorders in the dog and cat. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 153-174.

126. SCHWARK (W.S.).

Pharmacological management of allergic diseases. Symposium on allergy in small animal practice.

Veterinary clinics of North America, 1974, vol.4, n° 1, 57-64.

127. SLAUSON (D.O.), RUSSELL (S.W.), SCHECHTER (R.D.).

Naturally occurring immune-complex glomerulonephritis in the cat.

J. Pathol., 1971, 103, 131-133.

128. SOULSBY (E.J.L.).

Cell mediated immunity responses in parasitic infections. Immunity to animal parasites, 57-95.

New-York and London, Academic Press, Soulsby Ed., 1972.

129. STANWORTH (D.R.).

Immunoglobulin E (reagin) and allergy.

Nature, 1971, 233, 310-316.

130. THILSTED (J.P.), SHIFRINE (M.).

Lymphocyte transformation in the dog : response of lymphocytes from normal and immune dogs to phytohemagglutinin, coccidioidin and purified-protein derivative.

Am. J. Vet. Res., 1977, 38, 81-87.

131. THOMSETT (L.R.).

Symposium on allergic and endocrine dermatoses in the dog and cat. III- Endocrine disorders and hair loss in the dog.

J. small anim. Pract., 1966, 7, 777-780.

132. WALTON (G.S.).

Symposium on allergic and endocrine dermatoses in the dog and cat. I- Allergic dermatoses of the dog and cat.

J. small anim. Pract., 1966, 7, 749-754.

133. WALTON (G.S.).

Skin responses in the dog and cat to ingested allergens.
Observations on one hundred confirmed cases.

Vet. Rec., 1967, 81, 709-713.

134. WALTON (G.S.) and PARISH (W.E.).

Spontaneous allergic dermatitis and enteritis in a cat.

Vet. Rec., 1968, 83, 35-41.

135. WEISBROTH (S.H.), POWELL (M.B.), ROTH (L.), SCHER (S.).

Immunopathology of naturally occurring otodectic otocariasis
in the domestic cat.

J.A.V.M.A., 1974, 165, 1088-1093.

136. WILKINS (R.J.), DODDS (W.J.).

Idiopathic thrombocytopenic purpura. Current Veterinary
Therapy - V - Small animal practice, 365-369.

Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.

137. WILKINS (R.J.), HURWITZ (A.I.), DODDS-LAFFIN (W.J.).

Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog.

J.A.V.M.A., 1973, 163, 277-282.

138. WILLIAM (J.F.), ESANDI (M.V.P.).

Reaginic antibodies in dogs affected with E. granulosus.

Immunology, 1971, 20, 451-455.

139. WOLFROMM (R.), CHARPIN (J.), HERMAN (D.).

Allergie - Pathologie Médicale de Pasteur Vallery-Radot,
Jean Hamburger, François Lhermitte.

Paris, Flammarion, 1970.

140. WOLFROMM (R.), HERMAN (D.).

Allergie.

Gazette Médicale de France - Bilan thérapeutique 1961-1966,
28-50.

141. HUSSAIN et Coll.

Allergie aux Ascaris.

J. Immunol., 1972, 109, 638.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE	
ETUDE THEORIQUE.....	3
CHAPITRE I - Définitions.....	4
CHAPITRE II - Les différents types d'hypersensibilité.....	6
CHAPITRE III - Les mécanismes des états d'hypersensibilité....	10
I - Réaction de type I.....	11
II - Réaction de type II.....	15
III - Réaction de type III.....	16
IV - Réaction de type IV.....	19
V - Affections intéressées.....	22
DEUXIEME PARTIE	
ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE DES ETATS D'HYPERSENSIBILITE	
CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT.....	24
CHAPITRE I - Hypersensibilité de type I.....	25
Sous-chapitre I - Les Immunoglobulines E.....	26
Sous-chapitre II - Le choc anaphylactique.....	29
Sous-chapitre III - Etats anaphylactoïdes.....	34
Sous-chapitre IV - Allergie alimentaire.....	43
CHAPITRE II - Hypersensibilité de type II.....	50
I - Accidents de transfusions incompatibles.....	50
II - Erythroblastose foetale.....	51

III - Cytopénie médicamenteuse.....	51
IV - Maladie des agglutinines froides.....	51
CHAPITRE III - Hypersensibilité de type III.....	53
I - Maladie sérique.....	53
II - Glomérulonéphrite par immuncomplexes circulants.....	55
CHAPITRE IV - Hypersensibilité de type IV.....	59
Sous-chapitre I - Dermite de contact allergique.....	60
Sous-chapitre II - Hypersensibilité aux arthropodes.....	66
I - Pulicose allergisante.....	67
II - Gale démodécique.....	72
III - Gale sarcoptique.....	75
IV - Gale otodectique.....	75
Sous-chapitre III - Allergie mycosique.....	76
Sous-chapitre IV - Allergie bactérienne.....	79
CHAPITRE V - Les phénomènes d'auto-immunité.....	83
TROISIEME PARTIE	
DIAGNOSTIC DES ETATS ALLERGIQUES.....	92
I - Introduction.....	93
II - Le diagnostic différentiel d'allergie.....	93
III - La recherche de l'allergène.....	96
IV - Aspects modernes de l'investigation allergologique..	100
QUATRIEME PARTIE	
TRAITEMENT DES ETATS D'HYPERSENSIBILITE.....	104
I - Introduction.....	105
II - Chimiothérapie.....	107
III - Désensibilisation spécifique.....	112
CONCLUSIONS.....	122
BIBLIOGRAPHIE.....	123

